

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

311

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André BOUTELIER

Né le 29 Septembre 1892, à La Roche-s.-Yon.
Interne des Hôpitaux de Paris.

LES

ACCIDENTS CUTANÉS
DES ARSÉNOBENZÈNES

Président : M. JEANSELME, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR DELAVIGNE

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N° 341

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André BOUTELIER

Né le 29 Septembre 1892, à La Roche-s.-Yon.
Interne des Hôpitaux de Paris.

LES

ACCIDENTS CUTANÉS
DES ARSÉNOBENZÈNES



Président : M. JEANSELME, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEUR M. POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Phimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Pactériologie.	BESANCON
Carasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Bathologie et Thérapeutique générales.	N.
Pathologie médicale.	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	M. NETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	{ ACHARD
	{ WIDAL
	{ GILBERT
	{ CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	{ DELBET
	{ QUENU
	{ LEJARS
Clinique ophtalmologique.	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires.	DE LAPERSONNE
Clinique d'accouchements.	LEGUEU
	{ BAR
	{ COUVELAIRE
Clinique gynécologique.	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique chirurgicale infantile.	J. L. FAURE
Clinique thérapeutique.	BROCA
Clinique d'Oto-rhino laryngologie.	A. ROBIN
	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	JEANNIN	LOEPER	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ
CAMUS	LABBE (HENRI)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LANGLOIS	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LECENE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LEMIERRE	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LENORMANT	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEQUEUX	RIBIERRE	
GUENIOT	LEREBoullet	RICHAUD	
GUILLAIN	LERI	ROUSSY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE ET A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE RENÉ BOUTELIER

Maréchal des Logis au 33^e Régiment d'Artillerie de Campagne,
Décoré de la Médaille Militaire et de la Croix de Guerre.
Tué à Gournay-sur-Aronde, le 9 Juin 1918.

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR JEANSELME

Officier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital St-Louis.
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A NOTRE MAÎTRE

M. LE DOCTEUR GEORGES THIBIERGE

Chevalier de la Légion d'Honneur.
Médecin de l'Hôpital St-Louis.
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui, après avoir guidé nos premiers pas en
dermatologie, nous a aidé de ses précieux
conseils, dans la rédaction de ce travail.
Nous le prions d'accepter cet hommage
de notre respectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MM. PICQUÉ (*in memoriam*), BAUDET, MM. les Professeurs agrégés PIERRE DESCOMPS, GRÉGOIRE, chirurgiens des Hôpitaux.

M. le Docteur HUDELO, médecin de l'hôpital St-Louis.

MM. les Professeurs agrégés CLAUDE et RIBIERRE, médecins des Hôpitaux.

A TOUS CEUX QUI M'ONT INSTRUIT OU AIDÉ DE LEURS CONSEILS :

MM. les Docteurs PAUL DESCOMPS, BRIN, DENIKER, BÉNARD, DUMONT, MAURER, GASTINEL, PELLIER.

INTRODUCTION

Il n'existe pour ainsi dire pas de médicament après lequel ne puissent se développer d'éruptions cutanées ; parmi eux, l'arsenic tient une place importante. Il y a déjà longtemps que l'on connaît les toxidermies arsenicales provoquées par les composés minéraux, et d'importants travaux d'ensemble leur ont été consacrés.

Depuis lors, s'est répandu l'usage des composés organiques dont on sait la toxicité relativement minime malgré leur teneur parfois élevée en arsenic. Cependant, là aussi, on ne tarda pas à signaler l'apparition d'éruptions médicamenteuses. Les premiers en date, les cacodylates et méthylarsinates ont à leur actif plusieurs observations publiées depuis le début de leur emploi. Les composés arsenicaux du groupement phénylarsénic (atoxyl, hectine, arsacétine) n'en sont pas indemnes. Ces accidents ont été surtout signalés au cours de traitements par les composés du groupement arsénobenzène : cela se conçoit, non pas tant en raison de la toxicité de ces corps que de leur usage si répandu et de leur emploi considérable.

Parmi les divers composés de ce groupement, nous aurons seulement en vue ceux d'entre eux, dont on se sert encore actuellement. Ce sont :

1° L'arsénobenzol, Salvarsan ou « 606 » d'Ehrlich, ou néoarsphénamine américaine, ou chlorhydrate de dioxydiamino arsénobenzol.

2° Le novarsénobenzol, Néosalvarsan ou « 914 » d'Ehrlich, ou néoarsphénamine américaine, ou dioxydiamino-arsénobenzol monométhylène sulfoxyrate de soude.

Nous n'emploierons pas indifféremment les dénominations multiples de ces 2 composés. Les mots Salvarsan et Néosalvarsan étant une marque de fabrique et ne pouvant être appliqués qu'aux produits livrés par l'usine possédant la propriété de cette marque, nous les réserverons aux seuls cas où l'on a utilisé des produits de fabrication allemande.

3° Le galyl ou « 1116 » de Mouneyrat, un tétraoxydiphospho-aminodiarsénobenzène.

4° Le luargol ou « 102 » de Danysz, un sulfate de dioxydiamino-arsénobenzolate de bromure d'argent et d'antimonyle.

5° Enfin, un nouveau venu, le sulfarsénol qui se compose « de la base du 606 d'une part et d'une molécule de sulfite acide de soude d'autre part, ces deux constituants reliés entre eux par un glycol, le méthanédiol où un hydroxyle a fait place à un amidogène de la base du 606, et l'autre a été substitué par le reste sulfureux ».

Tous ces corps, malgré leur forte teneur en arsenic sont beaucoup moins toxiques que les composés minéraux correspondants.

Et cependant, on en avait à peine commencé l'usage, que bientôt entre autres accidents, on signalait l'apparition des manifestations cutanées les plus variées. Ce sont ces accidents cutanés survenant au cours de la médication arsénobenzénique que nous avons l'intention d'étudier ici. L'année que nous venons de passer à Saint-Louis dans le service de notre maître, M. le Docteur Thibierge, en nous mettant à même de suivre le traitement de nombreux syphilitiques par le novarsénobenzol, nous a permis d'en observer quelques cas. Grâce à l'obligeance de M. le Docteur Hudelo, qui nous a autorisé à compulser les registres du dispensaire Alfred Fournier à l'hôpital Broca, nous avons pu nous faire une idée des accidents de même ordre survenant au cours du traitement par le galyl. En ce qui concerne les accidents cutanés de l'arsénobenzol, il nous a été possible de trouver et d'utiliser une assez riche littérature. Par contre, il n'en a pas été de même du luargol et du sulfarsénol, dont l'usage ne remonte pas encore à une époque assez reculée et qui ont été d'un emploi beaucoup plus restreint que les composés précédents.

Le Salvarsan n'avait pas été mis en usage depuis un an, que déjà paraissaient des observations d'éruptions survenues à l'occasion du traitement. Dès 1910, il en était signalé en Allemagne par Wechselmann, Kren, Goldbach et Jadassohn, en Hongrie par Havas. Depuis lors, il en a été publié de tous côtés.

Nous avons entrepris de réunir les observations consignées dans la littérature concernant les diverses formes d'éruptions arsénobenzéniques et d'en faire la synthèse.

Cette récolte, si elle a été relativement abondante, a laissé beaucoup à désirer comme qualité : bien souvent, l'existence de l'éruption est seulement mentionnée, sans aucun détail, ou bien elle est décrite de façon tellement rapide et tellement vague qu'il est souvent difficile de s'en faire une idée exacte.

Il n'y a pour ainsi dire pas eu de travaux d'ensemble. Seuls les érythèmes ont inspiré des articles où ils ont été étudiés de façon un peu plus générale, tant au point de vue clinique qu'au point de vue pathogénique. Parmi eux, citons les travaux allemands de Brauer, Zieler, Frühwald, Heuck, Kall, et en France, les articles de Milian.

Notre seule ambition a été de faire ce travail d'ensemble, de recueillir et de classer ces faits épars dans la littérature, d'exposer les diverses explications qui en ont été données, de les discuter et de préciser la ligne de conduite qui, en présence de tels accidents, semble la plus logique. Nous espérons ainsi avoir fait œuvre utile.



ETIOLOGIE

Les éruptions des arsénobenzènes sont uniquement des éruptions médicamenteuses.

Bien que la fabrication industrielle de ces corps nécessite des manipulations multiples où l'ouvrier est souvent en contact prolongé avec le produit, où parfois même il est entouré d'un véritable nuage d'arsénobenzol; aucune manifestation cutanée d'ordre professionnel n'a jamais été signalée.

Une enquête que nous avons pu faire nous a montré qu'on ne pouvait trouver chez les ouvriers, aucun trouble cutané, si petit fût-il, qu'on put attribuer à la fabrication du médicament.

Les accidents cutanés d'origine médicamenteuse eux ne sont pas rares. Signalons d'abord rapidement les accidents locaux, dus à l'action caustique locale des arsénobenzènes, autrefois si fréquents avec les injections sous-cutanées et intra-musculaires, maintenant beaucoup plus rares avec les injections intra-veineuses. Cette action caustique locale sur les tissus est considérable. Rougeurs, oedèmes, avec parfois aspect phleg-

moneux, nécroses même, ont été souvent observées.

Il n'entre pas dans notre intention de décrire ces accidents locaux.

Nous aurons seulement en vue les accidents cutanés généraux, les toxidermies arsénobenzéniques de cause interne.

Déjà, dès les premiers mois de pratique du « 606 », on mentionnait des éruptions que l'on attribuait au médicament.

En 1910, en effet, Jadassohn sur 130 cas signale « quelquefois des érythèmes et du purpura ».

Goldbach expose en détail 4 cas observés sur un total de 532 malades, soit 0,75 p. 100. Wechselmann déclare que l'on voit survenir dans 1 p. 100 des cas des exanthèmes et énanthèmes à la suite des injections sous-cutanées et intra-musculaires de Salvarsan. Kren estime plus élevé le pourcentage des exanthèmes toxiques puisqu'il l'évalue à 7 p. 100 des cas infectés. Havas, de même, signale sur 21 malades traités, 2 cas d'érythèmes diffus des avant-bras, soit près de 10 p. 100.

Depuis lors, les cas signalés se sont multipliés. Toutefois, il est assez difficile d'en évaluer la fréquence, car, d'une part, il existe des accidents fugaces et de si peu de gravité que le malade lui-même n'y prête que peu d'attention et ne les signale même pas au médecin, et, d'autre part, les communications mentionnant les accidents des arsénobenzènes ne donnent souvent pas la proportion des manifestations cutanées.

C'est ainsi que Schönberger, sur un total de 902 malades représentant 3.610 injections, cite seulement

« un certain nombre » d'éruptions cutanées. De même Nicolas et Moutot, parmi les divers accidents qu'ils ont observés à la suite des injections des arsénobenzènes, relatent diverses éruptions cutanées et muqueuses. Leredde et Kühnemann, sur 468 injections intra-veineuses de Salvarsan, signalent « 2 ou 3 faits, dans lesquels l'injection fut suivie de lésions érythémateuses fugaces, analogues à celles que l'on observe dans l'érythème noueux ».

Mais nous avons également quelques chiffres plus précis.

Queyrat a observé sur un total de 200 malades représentant 800 piqûres, 7 herpès et 5 éruptions érythémato-papuleuses, soit respectivement 3,5 p. 100 et 2,5 p. 100 par rapport au nombre de malades traités et 0,9 p. 100 et 0,6 p. 100 par rapport au nombre d'injections.

Guénot apporte une statistique de 25 cas sur 900 malades, soit 2,77 p. 100. Sieskind a observé 2 éruptions érythémateuses sur 375 cas (0,53 p. 100). Goldenberg et Kaliski ont eu 1 érythème et 1 zona sur 50 malades (4 p. 100). Fox et Trimble signalent sur 100 malades, 2 érythèmes généralisés et 1 zona.

H. W. Bayly, sur 500 cas, a observé 2 éruptions (0,4 p. 100) : une éruption érythémateuse et un cas d'herpès. Tsutsui estime à 2,5 p. 100 la proportion des érythèmes survenant au cours du traitement salvarsanique.

Miliàn, bien qu'il n'ait en vue dans son article que les éruptions érythémateuses, donne une proportion plus élevée; il en rapporte en effet 20 cas sur 532 malades, soit 3,75 p. 100.

La fréquence est donc très difficile à apprécier puisque le pourcentage varie suivant les auteurs de 0,4 à 10 p. 100. Il semble d'ailleurs que les manifestations cutanées de l'arsénobenzol soient devenues beaucoup plus rares qu'au début, avec les perfectionnements de la technique, et dans les dossiers du Service de Santé que nous avons pu consulter, Queyran signalait, en Décembre 1917, qu'il avait fait à l'hôpital militaire Larrey, à Versailles, 7.162 injections intra-veineuses de Salvarsan sur 1.184 malades, sans aucun autre accident que quelques poussées nitritoïdes.

Il semble également que le mode d'emploi ait une certaine importance. Les éruptions cutanées n'étaient pas rares avec les injections sous-cutanées et intra-musculaires que l'on employait surtout au début. Elles semblent moins fréquentes avec les injections intra-veineuses.

Tomasczewski avait même été jusqu'à dire, dans les débuts, qu'on n'observait pas d'exanthèmes tardifs après les injections intra-veineuses. Mais, bientôt, Frühwald publiait les 3 premières observations d'exanthèmes tardifs consécutifs aux injections intra-veineuses. Depuis lors, les cas observés se sont accrus, mais sans atteindre la proportion notée avec les injections sous-cutanées et intra-musculaires et Zieler qui avait vu des accidents cutanés dans 10 p. 100 des cas à l'époque des injections sous-cutanées et intra-musculaires, n'en a observé que dans 1 p. 100 des cas avec les injections intra-veineuses. C'est également à la même conclusion qu'aboutit Hata.

A la suite du traitement par le novarsenobenzol,

s'observent également des manifestations cutanées. Au début, on eût même pu croire qu'elles dussent être plus fréquentes qu'avec le 606.

C'est ainsi que Hudelo, Monlaur et Bodineau ont observé 6 cas d'éruptions sur 21 malades, soit une proportion de 28,75 p. 100. Wolff signale sur 30 malades, 5 éruptions (16,8 p. 100) dont 4 éruptions exanthématisques (13,3 p. 100). Kall a vu 5 exanthèmes sur 39 cas (13 p. 100).

La fréquence de tels accidents est aujourd'hui beaucoup moins grande, et si au début, on en a observé une telle proportion, il faut l'attribuer à ce que la technique du néosalvarsan était alors loin d'être réglée et on peut noter en particulier que ce corps était injecté aux doses usuelles (de 0,35 à 0,75), mais à des intervalles très rapprochés, en général de 2 jours en 2 jours.

Il est vrai qu'à la même époque, avec une semblable technique, Jacqué et Sluys dans le service de Bayet n'ont rencontré que rarement des érythèmes chez les malades traités et Leredde déclare qu'il n'a observé d'éruptions néosalvarsaniques que d'une manière exceptionnelle.

Les pourcentages que nous avons extraits de diverses communications confirment cette manière de voir.

Brocq, Fernet et Françon, sur 88 malades traités, ont eu 2 érythèmes généralisés (environ 2,25 p. 100). Darier et Libert sur 45 malades ont observé un exanthème érythémato-ortié (2,20 p. 100). Schreiber, sur 230 malades, ne signale qu'un exanthème, soit 0,4 p. 100. Simon n'a observé que 2 cas d'exanthèmes sur 129 malades (soit

environ 1,5 p. 100). 9 cas d'éruptions érythémateuses seulement ont apparu sur un total de 3.000 malades traités au Centre vénéréologique de Saint-Riquier en 1918 par A. Thibaut et Schulmann, soit 0,3 p. 100. Tsutsui évalue cette proportion à 1,25 p. 100 environ.

Une statistique que nous avons faite en consultant les fiches de traitement du dispensaire Alfred Fournier à Broca, nous a donné un total de 16 éruptions (dont 14 éruptions érythémateuses, un herpès, un zona) sur 318 malades; soit une proportion d'environ 5 p. 100.

Pour le novarsénobenzol comme pour l'arsénobenzol, le mode d'injection semble avoir une certaine influence et Léonard déclare que les accidents cutanés (herpès, dermatites exfoliatrices, etc.) sont plus fréquents avec la méthode intra-musculaire qu'avec la méthode intra-veineuse.

Les documents ne sont pas aussi abondants pour ce qui concerne le luargol et le galyl.

Pour ce dernier produit, nous avons pu noter sur les fiches de 88 malades du dispensaire Alfred Fournier, 6 cas d'éruptions dont 5 érythèmes et un zona (6,8 p. 100). En dépouillant les communications des chefs de centres de vénéréologie, nous avons trouvé un compte rendu de Belgodère, médecin-chef du centre de vénéréologie de Bar-le-Duc pendant les années 1917-18, qui, en dehors d'un cas de mort, ne signalait sur 4.000 cas, aucun autre accident, aucune manifestation cutanée.

Alexandre Renault, Fournier et Guénot, ne signalent parmi 550 cas de syphilis traités par le luargol que

2 ou 3 cas d'éruptions ortiées ou d'érythèmes scarlatiformes.

Quant au sulfarsénol, nous n'avons pas encore de statistiques permettant de nous faire une idée de la fréquence des éruptions consécutives. Le cas publié par Hudelo et Rabut et que nous avons pu voir salle Lugol, nous montre que pas plus que les autres composés de la même série, le sulfarsénol n'est à l'abri de complications cutanées.

Ainsi tous les arsénobenzènes peuvent voir leur emploi s'accompagner d'éruptions. Sont-elles plus fréquentes avec certains qu'avec d'autres?

Au début, Stühmer constatait que par suite de la dose unique élevée employée tout d'abord, les exanthèmes se produisaient plus souvent avec le 914 qu'avec le 606. Par contre, Leredde écrivait que les éruptions néosalvarsaniques n'étaient pas plus communes que celles du salvarsan. C'est également l'avis de Milian qui déclare qu'on ne peut dire qui, du salvarsan ou du néo, est le plus érythémogène.

Certains auteurs admettent la moindre fréquence des éruptions néosalvarsaniques. Ainsi, pour Nicolas et Moutot, les accidents passagers, parmi lesquels il cite les éruptions, sont considérablement moins fréquentes à la suite des injections de néosalvarsan qu'à la suite de salvarsan et de galyl. Dans le tableau qu'il dresse des divers accidents de l'arsénobenzol, Lacapère donne les éruptions comme étant « assez rares avec le galyl, rares avec l'arsénobenzol et le disodo-luargol, très rares avec le novarsénobenzol ».

Age. -- Il ne nous a pas semblé que l'âge ait une influence appréciable sur la production des éruptions cutanées.

Sexe. — Il paraît en être de même pour le sexe. D'après Milian, les femmes y seraient incontestablement plus sujettes que les hommes. Toutefois, si nous faisons les calculs, nous voyons que, sur 21 cas observés par cet auteur, 8 s'adressaient à des femmes, et 13 à des hommes. Or, comme sur 532 individus traités, il y avait 326 hommes et 206 femmes, cela nous donne les proportions de 3,9 p. 100 pour les hommes comme pour les femmes, et non celles de 3,05 p. 100 chez les femmes et de 7,54 p. 100 chez les hommes données par Milian.



SYMPTOMATOLOGIE

Par les notes très courtes dont il faut souvent se contenter ou les observations détaillées qui ne sont pas exceptionnelles, on acquiert vite l'impression que les arsénobenzènes, dans leurs manifestations cutanées de cause interne, se conduisent comme de véritables pro-tées. Ces manifestations en effet sont multiples, non pas tant peut-être en raison de la dose du médicament et de la durée de son emploi que de la façon spéciale dont réagit chaque sujet et de causes extrinsèques venant surajouter leur effet, telle que l'infection en particulier.

Nous décrirons successivement :

- a) Les manifestations cutanées proprement dites.
- b) Les accidents se produisant au niveau des muqueuses.

MANIFESTATIONS CUTANÉES PROPREMENT DITES

Le type clinique le plus simple et en même temps le plus commun peut-être est l'érythème, sous ses diffé-

rentes formes : scarlatinoïde, morbilliforme, maculeux ou ortié; après lui, viennent les érythrodermies dont nous verrons l'importance et la fréquence relative. Les éruptions de type purpurique sont beaucoup moins courantes, de même que les éruptions bulleuses. Par contre les éruptions vésiculeuses sont loin d'être rares. L'œdème, isolé ou associé, est de même souvent rencontré. Au contraire, nous ne verrons que rarement des pigmentations, exceptionnellement des kératoses.

Nous aurons donc la classification suivante :

I. — Eruptions érythémateuses et œdémateuses avec 2 grandes variétés :

Erythèmes précoces et éphémères.

Erythrodermies tardives et persistantes.

Et dont nous rapprocherons : les œdèmes.

II. — Eruptions purpuriques.

III. — Eruptions vésiculeuses (herpès, zona) et bulleuses.

IV. — Eruptions pustuleuses.

V. — Pigmentations.

VI. — Kératoses.

VII. — Lésions des phanères.

Nous dirons ensuite quelques mots du prurit et de son importance considérable tant comme symptôme isolé que comme associé à d'autres manifestations cutanées.

L'ictère a été systématiquement laissé de côté; il ne nous a pas paru appartenir au sujet que nous nous proposons de traiter.

I. — Eruptions érythémateuses et œdémateuses.

Ces éruptions ont été, à plusieurs reprises, l'objet d'études plus ou moins complètes.

Brauer a observé :

α) Des exanthèmes parfois circumpilaires, parfois érythémato-urticaires, parfois scarlatiniformes et morbilliformes, avec ou sans angine.

β) Des exanthèmes érythémato-urticariens compliqués d'œdème.

γ) Des érythèmes exsudatifs multiformes.

δ) Des dermatites pemphigoïdes généralisées graves.

Lacapère décrit :

α) Un érythème artificiel passager accompagné de gonflement de la face, envahissant toute la figure et se localisant aux mains et aux plis de flexion.

β) Un érythème scarlatiniforme généralisé, s'accompagnant habituellement d'un œdème prononcé de la face.

γ) Des éruptions non accompagnées de gonflement, mais revêtant rarement le type scarlatiniforme. Elles se montrent habituellement sous l'aspect d'érythèmes très localisés et démangeants qui revêtent le type d'urticaire ou plus rarement le type d'eczéma séborrhéique. Neisser décrit deux formes d'éruptions salvarsaniques. La première qu'il appelle exanthème arsenical, commencerait quelques jours après la dernière injection d'une série, éruption plus ou moins généralisée, prurigineuse avec une certaine infiltration des téguments, parfois du suintement, se terminant par une abondante desquamation au bout de 1 à 2 semaines.

Le 2^e groupe d'éruptions consiste en éruptions papulo-urticariennes ou érythémato-urticariennes apparaissant après toutes ou presque toutes les injections, disparaissant en quelques jours sans desquamation.

Une description beaucoup plus complète nous est donnée par Milian. Nous y puiserons largement. Il distingue parmi les très nombreuses variétés d'éruptions érythémateuses :

α) L'érythème scarlatiniforme.

β) L'érythème morbilliforme.

γ) L'érythème maculeux.

δ) L'érythème ortié.

ε) L'érythème papuleux.

ζ) L'érythrodermie exfoliante généralisée que le même auteur a décrite dans la suite sous le nom de dermite arsenicale œdémateuse desquamative.

Pour nous, nous nous proposons de diviser ces éruptions en 2 grandes classes ;

Dans une première classe, il s'agit d'éruptions essentiellement érythémateuses d'apparition précoce et d'évolution rapide : éruptions érythémateuses précoces et éphémères dans lesquelles nous pourrions distinguer de nombreuses variétés.

Dans une deuxième classe, nous envisagerons des éruptions caractérisées par de l'érythème étendu, de la desquamation, et souvent de l'œdème et du suintement, par leur apparition généralement tardive et leur évolution parfois très lente, souvent grave : érythrodermies exfoliantes.

A. — Eruptions érythémateuses précoces et éphémères.

Ces éruptions peuvent parfois survenir immédiatement après ou même pendant l'injection intraveineuse, comme phénomène accessoire accompagnant le syndrome complexe connue sous le nom de crise nitritoïde dont elles ont en général la rapide apparition et l'éphémère durée. Il s'agit le plus souvent de foyers érythémateux et urticariens apparaissant dans la moitié supérieure du corps, ou bien d'œdème de la face, des lèvres, des paupières, de la langue. Le gonflement de la face peut persister parfois après la disparition de la crise. Certains auteurs, comme Brauer ont décrit ces éruptions dans une classe à part. Nous ne nous attarderons pas plus longtemps à cette variété dont l'importance paraît de second plan au milieu de l'ensemble symptomatique nitritoïde et nous nous attacherons surtout à étudier les éruptions érythémateuses précoces éphémères, survenant comme phénomène morbide principal à la suite d'une injection d'un arsénobenzène.

Ces éruptions peuvent se présenter sous des formes très diverses. Tantôt il s'agit d'érythème pur dans une de ses différentes variétés, scarlatinoïde, morbilliforme ou maculeux. Tantôt à l'érythème se surajoute de l'œdème : érythèmes ortiés et urticaires. Enfin, nous réunirons dans un chapitre d'attente, véritable caput mortuum, diverses éruptions érythémateuses à caractères particuliers : érythèmes papuleux, polymorphes,

nouveaux, etc., dont les observations ne sont pas encore assez nombreuses pour qu'on puisse s'en faire une idée d'ensemble.

**1° Éruptions scarlatinoïdes, morbilliformes
et maculeuses.**

Début.

Ces érythèmes peuvent survenir aussi bien après une, qu'après 2, 3 ou 4 injections.

Après une seule injection, la date d'apparition est très variable; en général, elle se fait soit dans les trois premiers jours, soit du 7^e au 12^e jour. Après plusieurs injections, le début de l'érythème est séparé de la dernière injection par une période intercalaire variable de quelques heures à quelques jours; ce qu'il faut surtout remarquer, c'est la durée presque absolument constante de la période latente, séparant l'érythème de la première injection, durée qui est presque toujours de 7 à 10 jours, exceptionnellement plus longue; la durée de cette période intercalaire entre la première injection et le début de l'éruption est donc à peu près la même que lorsqu'il n'y a qu'une seule injection.

Parfois l'éruption apparaît comme premier symptôme. Mais plus souvent le début est marqué par des prodromes assez bruyants précédant l'éruption de quelques heures, d'un ou de deux jours.

Le malade est en proie à une céphalée plus ou moins violente; il a des frissons, des nausées, parfois des vomissements et de la diarrhée. La température monte

de 39°-40°. On peut noter également de l'insomnie, de l'agitation et même du délire.

En même temps se fait parfois une chute appréciable de la tension artérielle (Kall.).

Il n'est pas rare de voir simultanément apparaître un énanthème : conjonctivite, rougeur parfois œdémateuse de la muqueuse bucco-pharyngée, angine rouge ou pul-tacée.

État.

a) ERYTHÈMES SCARLATINOÏDES.

C'est, d'après Milian, la variété la plus fréquente (9 cas sur 21). Nous l'avons rencontrée également très fréquemment dans les diverses observations qu'il nous a été donné de consulter.

Tantôt il s'agit d'une éruption généralisée, débutant par des plaques rouges, qui apparaissent de préférence aux plis articulaires, aux faces d'extension des avant-bras, des mains et des pieds, et à la nuque, s'étendent, se réunissent et couvrent le corps presque tout entier, laissant de rares îlots de peau saine.

Tantôt l'éruption reste localisée en un endroit très limité (nuque, mains,) n'ayant aucune tendance à se généraliser, et parfois même malgré un traitement prolongé.

Cet érythème peut parfois ne présenter qu'une teinte rose, plus ou moins vive; dans d'autres cas, elle offre l'aspect classique de l'éruption scarlatineuse avec

sa teinte vineuse, framboisée, écarlate sur le fond rouge de laquelle se détache un pointillé plus foncé.

Ces éruptions peuvent être, ou non, accompagnées de prurit.

Simultanément, se montre fréquemment une atteinte des muqueuses : conjonctivite et surtout énanthème bucco-pharyngé ; dans certains cas, la langue se dépouille, et rouge, hérissée de papilles écarlates, elle offre tout à fait l'aspect de la langue scarlatineuse.

Un cortège de signes généraux parfois impressionnants accompagne l'éruption : température variant entre 38°5 et 40°, céphalée, quelquefois vomissements et diarrhée.

Enfin peut apparaître de la desquamation, avant que la rougeur ait complètement disparu, desquamation d'ailleurs fort inconstante.

L'évolution est éphémère, et au bout de quelques jours, tout est rentré dans l'ordre. La durée, qui est en général de 3 à 6 jours, peut dans certains cas se réduire à quelques heures, ou au contraire, mais exceptionnellement se prolonger jusqu'à 20 jours. Ces derniers cas font transition avec les érythèmes scarlatini-formes desquamatifs et par suite les érythrodermies, sans qu'aucune limite bien nette puisse être tracée entre eux.

b) ERYTHÈMES MORBILLIFORMES.

Milian en a observé 2 cas sur 21. Cette variété nous a cependant paru plus fréquente, car à côté de 17 obser-

uations d'érythèmes scarlatinoïdes nous avons pu en recueillir 13 d'érythèmes morbilliformes.

Après un début sensiblement analogue à celui des éruptions scarlatinoïdes, l'éruption se montre, formée de petites taches rosées de la grosseur moyenne d'une lentille, parfois un peu surélevées, envahissant en général tout le corps, s'accompagnant parfois de rougeur diffuse avec tuméfaction de la face (Zieler, obs. II et IV) et de prurit (Emery).

Les muqueuses, dont nous avons déjà noté fréquemment l'atteinte au début, sont souvent le siège d'un énanthème.

Parfois il y a conjonctivite, parfois on note une rougeur diffuse de tout le palais avec angine rouge ou pulsatée. Zieler (obs. IV) a mentionné l'existence de petits foyers érythémateux sur la muqueuse de la face interne des joues.

Une fièvre modérée, quelquefois au contraire atteignant jusqu'à 40° et 41°, de la céphalée, des vomissements viennent compléter souvent le tableau clinique.

Mais cette situation inquiétante est de peu de durée. En moyenne, au bout de 3 à 6 jours, parfois plus tôt (1 à 2 jours) ou plus tard (8 jours), tout a disparu.

On peut voir, les jours suivants, apparaître une reprise de l'éruption; témoin le cas de Kall (obs. II) où l'érythème qui avait disparu en 2 jours présenta une petite reprise de 2 jours.

c) ERYTHÈMES MACULEUX.

Nous réunissons dans ce chapitre des faits disparates où l'exanthème se compose de taches, que l'on ne peut ranger dans aucune des deux classes précédentes.

Tantôt il s'agit de taches rouge clair ou rouge vif de dimensions variables, de celle d'une lentille à celle d'une pièce de 2 francs, et davantage, confluentes par endroits, légèrement ou non prurigineuses, s'accompagnant de signes généraux légers, pouvant apparaître après une ou plusieurs injections et de durée éphémère (Milian).

Tantôt on se trouve en présence d'éruptions rappelant le pityriasis rosé. Tel est le cas de 2 observations de Guénot (obs. 247 et 119), où il décrit des éruptions généralisées, « érythémateuses annulaires, rappelant avec des teintes plus vives le pityriasis rosé », s'accompagnant de signes généraux modérés et très fugaces (de 20 à 24 heures). Schönberger dit également avoir observé quelques éruptions simulant le pityriasis rosé.

d) FORMES ASSOCIÉES.

Parfois on peut trouver sur un même malade une éruption présentant par places un caractère scarlatinoïde, par places un caractère morbilliforme. Tel est le cas signalé par Kall (*loc. cit.*, obs. IV), où l'éruption, de couleur rouge scarlatineuse et diffuse sur le dos, la poitrine et les bras, est plutôt morbilliforme aux extrémités prenant par places un caractère hémorragique.

Réaction à un traitement ultérieur.

Dans la plupart des cas, une prolongation du traitement n'a amené soit qu'une réaction plus faible, soit aucune réaction.

Parfois, il est vrai, bien que rarement, et surtout lorsque l'érythème apparaît tardivement à la suite d'un nombre assez élevé d'injections, la continuation du traitement malgré l'érythème a eu des résultats graves : l'érythème, en effet, sans qu'on puisse saisir la raison de ces différences d'évolution, a été le point de départ d'une érythrodermie : nous en reparlerons quand nous serons arrivés à ce chapitre.

De même, ce malade qui a présenté un érythème et chez qui, après un repos plus ou moins long, on refait un nouveau traitement ; on n'a généralement pas de récides : mais ce n'est pas constant, témoin le cas signalé par Milian.

2° *Erythèmes ortiés ; urticaires.*

Début.

Comme dans les formes précédentes, l'éruption peut survenir après une ou plusieurs injections. Dans le 1^{er} cas, elle se produit peu de temps après, soit immédiatement, soit le soir ou le lendemain. Dans le 2^e cas, elle survient en général 9 à 10 jours après la première piqure, quelquefois cependant beaucoup plus tard, jusqu'à un mois après. Elle paraît, beaucoup plus que dans les variétés décrites plus haut, en relation avec la

dernière piqûre qu'elle suit en moyenne de quelques heures à une journée. Parfois même elle se produit immédiatement après.

Ce début parfois est marqué de quelques signes précurseurs, céphalée, vomissements, diarrhée, frissons, légère élévation de température. Parfois apparaît une légère éruption localisée, souvent à l'avant-bras ou au bras, du côté où a été faite l'injection. Cette éruption peut rester localisée ou se généraliser à une injection suivante.

État.

L'érythème, une fois établi, est marqué d'ordinaire par des éléments prurigineux de dimensions variables, de toutes tailles, éléments caractéristiques de l'urticaire. Le prurit est souvent intense. Cet érythème est rarement grave et peut ou non s'accompagner de phénomènes généraux (fièvre intense, insomnie, albuminurie) et de symptômes traduisant l'atteinte des muqueuses (congestion des muqueuses; rougeur diffuse du pharynx, vomissements et diarrhée persistants); enfin des douleurs articulaires « réalisant alors un tableau identique à celui de la maladie du sérum » (Emery et Morin).

Durée.

La durée en est particulièrement éphémère, de quelques heures à 1 ou 2 jours, en moyenne; elle peut cependant se prolonger pendant 4, 5, 8 et même 10 jours.

Réactions à un traitement ultérieur.

Elles semblent se produire plus fréquemment que pour les formes précédentes. Ainsi, F... Amélie, 22 ans, traitée au Dispensaire Alfred Fournier pour syphilis secondaire, fait un jour après 0 gr. 15 de galyl, une éruption urticarienne et dans la suite, à chaque injection de galyl, injections pratiquées également à la dose de 0 gr. 15 et à une semaine d'intervalle, voit se produire des crises urticariennes du visage, de la paume des mains et de la plante des pieds durant 2 jours.

Le malade de Bartet qui ayant reçu successivement 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 de novarsénobenzol avait fait quelques heures après la dernière injection, une éruption urticarienne de la face interne du bras gauche sur le trajet de la veine basilique, 2 ou 3 minutes après une injection de 0 gr. 75 pratiquée 10 jours plus tard, vit survenir un urticaire généralisé durant quelques heures. L'auteur pense à propos de ce cas que l'intensité de l'urticaire est proportionnelle aux doses injectées. Deux malades de Lier font des récidives d'urticaire à la suite de réinjections de Salvarsan bien qu'à dose tout à fait minime; par contre, le Néosalvarsan ne détermine chez les mêmes malades aucune réaction.

On remarque parfois que ces éruptions ortiées se reproduisant à deux injections consécutives, n'apparaissent plus à une troisième, faite à dose aussi élevée que les précédentes. Tel est le cas de Brauer (obs. III).

On peut voir également des cas où l'éruption ortiée

se produisant après chaque injection d'une même série, n'apparaît plus au cours de séries ultérieures. Témoin le cas suivant :

Observation I (personnelle).

G..., Alice, 35 ans, avait reçu auparavant 5 séries de novarsénobenzol de 9 à 10 injections chacune et de doses croissantes jusqu'à 0 gr. 75 sans présenter jamais aucune réaction.

En Mars-Juin 1919, on lui fait de nouveau une série (0,15, 0,15, 0,15, 0,15, 0,20, 0,30, 0,30, 0,30). A partir de la troisième, chaque injection (sauf la 7^e) et suivie d'une poussée d'urticaire survenant un jour ou deux après l'injection et durant environ un jour.

En Novembre-Décembre 1919, elle reçoit une nouvelle série de 8 novarsénobenzols associés à du calomel, sans incidents et d'aucune sorte.

3^o *Erythèmes divers.*

a) ÉRYTHÈMES PAPULEUX.

Milian, qui en a observé 2 cas sur 21 érythèmes décrit sous ce nom une éruption « se présentant sous la forme de papules œdémateuses de la dimension d'un grain de millet, quelquefois un peu plus, de couleur rosée, disséminée sur la surface du corps, principalement sur les membres, peu nombreuses (de 4 à 6 seulement), très prurigineuses. C'est, si l'on veut une papule urticarienne qui apparaît brusquement mais disparaît généralement assez lentement en 2 à 3 jours, laissant souvent un peu de pigmentation. Il y a toujours un certain degré de troubles gastro-intestinaux et de

fièvre ». — « Elles passent souvent inaperçues et sont prises par le malade pour toute autre chose, une piqûre d'insecte, par exemple ».

b) ÉRYTHÈMES POLYMORPHES.

Ils surviennent, en général, une semaine après l'injection, lorsqu'il n'y en a eu qu'une, ou après la première injection, lorsqu'il y en a eu plusieurs, suivant dans ces cas la dernière injection de 24, 36 ou 48 heures.

Parfois précédée par de la céphalée, une légère élévation de température, une angine, puis l'apparition de taches rouges disséminées, l'éruption se présente sous la forme érythémato-papuleuse. Simon en rapporte un exemple typique dans son observation II.

Il y a presque toujours participation des muqueuses (angine rouge ou pultacée) et existence de signes généraux modérés (troubles gastro-intestinaux, légère élévation thermique, douleurs articulaires prononcées).

La durée est en moyenne de 3 à 4 jours; elle peut cependant être beaucoup plus longue, jusqu'à 16 jours.

Cet érythème peut se reproduire lors d'injections ultérieures, mais ces réactions semblent être de moins en moins fortes et même finir par ne plus se produire.

c) ÉRYTHÈMES NOUEUX.

De ces érythèmes polymorphes rapprochons les cas d'érythèmes noueux que l'on a pu observer quelquefois.

Ainsi Leredde a observé un érythème du type noueux

avec arthralgies et état fébrile, quatre jours après une première injection de 606.

Parfois cet érythème nouveau peut s'accompagner de purpura, réalisant alors l'aspect du purpura rhumatoïde (cas de Brauer). Nous en reparlerons lorsque nous traiterons des éruptions purpuriques.

d) DIVERS.

Enfin on a décrit des éruptions lichenoïdes et des exanthèmes folliculaires érythémateux légèrement surélevés (Brauer).

Vue d'ensemble des éruptions érythémateuses précoces et éphémères.

On voit ainsi que, dans l'ensemble, ces éruptions apparaissent assez rapidement après l'injection d'un arsénobenzène, en moyenne du 7^e au 12^e jour, parfois cependant dans les 2 ou 3 premiers jours, plus rarement après le 12^e jour. Lorsqu'il y a eu plusieurs injections successives, l'éruption ne semble pas particulièrement en rapport avec la dernière, sauf pour les exanthèmes urticariens. Pour Wechselmann, l'exanthème serait plus précoce après les injections intra-veineuses qu'après les injections hypodermiques.

Ces éruptions sont accompagnées le plus souvent d'énanthèmes des muqueuses et de signes généraux : fièvre plus ou moins élevée, céphalée, abattement, vomissements, diarrhée, plus rarement albuminurie, cylin-

drurie, ictère, réalisant ainsi le tableau d'une maladie infectieuse exanthématique aiguë.

Brauer a l'impression que plus l'exanthème est tardif, plus les signes généraux sont graves. Kall signale la chute de la tension artérielle; dans presque tous les exanthèmes qu'il a observés, il a trouvé avant ou pendant l'exanthème une chute nette de 20 millimètres de mercure et parfois plus. Il considère comme un véritable signal d'alarme une chute de tension forte ou de longue durée.

Queyrat insiste sur les signes d'insuffisance surrénale chez les malades qui font, après les arsénobenzènes, des accidents, dont les érythèmes, et il mentionne la fréquence de l'hypotension et de la raie blanche.

La durée ne dépasse pas en général quelques jours, en moyenne de 3 à 6.

Le pronostic dans l'ensemble est bénin; mais il faut néanmoins être très circonspect, car nous verrons bientôt qu'aux dépens des plus simples érythèmes peuvent se développer les dermatoses les plus graves.

B. -- Érythrodermies exfoliantes.

Les cas d'érythrodermies consécutives au traitement arsénobenzénique ne sont pas exceptionnels. Leur publication est toutefois peu fréquente. Et cependant il s'agit là d'une forme de grand intérêt pratique qui mérite d'être mieux connue; aussi en parlerons-nous tout particulièrement.

Parmi les observations publiées, citons celles de

Milian, Louis Ramond, Balliard, Didry, Goubeau, G. Lévy, Grœn, Latham, Thomas et Moorhead, Arning, Goldfarb, Degorce. Sicard et Roger, Kall, Brauer, dans leurs articles, en citent chacun quelques cas. Enfin dans une séance de la New-York Academy of Medecine, à la suite d'une communication de Lau, plusieurs cas en ont été rapportés par Chargin, Trimble et Parounagian.

Nous en avons également trouvé quelques cas dans les dossiers du dispensaire A. Fournier. Nous apporterons notre contribution personnelle avec quelques observations inédites d'érythrodermies que nous avons nous-même observées, ou qui ont été mises aimablement à notre disposition.

ÉTUDE CLINIQUE

Début.

Ce sont des éruptions à apparition tardive, survenant en général après une série d'injections, de 5 à 13 le plus souvent; parfois cependant d'apparition plus précoce, se produisant après 4, 3 injections ou même moins : 2 injections (obs. de Latham) ou même une seule (obs. de Grœn). Dans ces cas, le sel employé avait été soit le novarsénobenzol, soit le « 606 » en particulier son équivalent américain, l'arsphénamine, soit le galyl.

L'intervalle séparant la première injection du début de l'éruption varie en moyenne de 3 à 6 semaines; l'érythrodermie peut cependant survenir beaucoup plus rapidement, 10 jours ou même 8 jours seulement après

la première injection, ou au contraire être d'apparition beaucoup plus tardive, ne débutant parfois qu'après une latence de 2 mois.

Il est rare que le début soit annoncé par des prodromes à grand fracas, comme nous en avons vu si fréquemment dans les érythèmes précoces et éphémères. Un signe, malheureusement inconstant, peut précéder l'éruption et doit en tous cas éveiller l'attention : c'est le prurit, prurit généralisé (obs. I de Kall, obs. de Bulliard, de Sicard et Roger, de Hudelo et Rabut) ou localisé, en particulier au pli du coude (obs. personnelles II, III, obs. de Blum), aux pieds (obs. de Degorce).

Le début de l'éruption est parfois précédé par l'apparition d'œdèmes localisés, surtout à la face (obs. II de Thomas et Moorhead, obs. II inédite de Thibaut et Schulmann), œdème des paupières (obs. VII, dispensaire A. Fournier), ou bien encore œdème des pieds et des mains (obs. de Degorce).

En général, le début est marqué par l'apparition d'érythèmes qui se présentent soit sous forme d'éruption érythémato-vésiculeuse (obs. de Blum), soit sous l'aspect d'éruption maculeuse à taches de dimensions variables (obs. I et II de Goldfarb, obs. V de Kall, obs. V de Brauer) ou d'une éruption papuleuse lichénoïde prurigineuse (obs. I, dispensaire A. Fournier), soit enfin sous les apparences d'un érythème ortié, que cet érythème soit primitif (obs. Hudelo et Rabut, obs. III, dispensaire A. Fournier) ou secondaire à une éruption maculeuse (obs. V de Brauer).

Dans d'autres cas enfin, le premier signe est une

plaque érythémateuse de coloration rosée, siégeant aux plis articulaires et en particulier au pli du coude. Il semble que, dans certains cas, en particulier avec les injections hypodermiques et intra-musculaires, l'érythème débute dans le voisinage du lieu de l'injection. Même avec les injections intra-véineuses, on a noté que l'érythème pouvait débiter par le pli du coude où avaient été faites les injections.

La généralisation se fait rapidement, en quelques jours, parfois en quelques heures; elle apparaît souvent lorsque l'éruption localisée déjà existante ayant été méconnue, on prolonge le traitement arsénobenzénique. D'ailleurs, tous les intermédiaires existent entre les érythèmes éphémères et les érythrodermies, et il est parfois bien difficile de faire le départ entre un érythème scarlatiniforme un peu trainant et une érythrodermie à évolution écourtée. Tels sont les deux cas de Pelon qui ne durèrent que 21 et 25 jours, avec rougeur scarlatineuse généralisée, exfoliation abondante et non réapparition lors d'un traitement ultérieur.

État.

Arrivée à sa période d'état, cette érythrodermie est essentiellement caractérisée par deux signes :

1° Une rougeur généralisée.

2° De la desquamation.

auxquels se surajoutent fréquemment, mais de façon inconstante deux autres signes :

3° L'infiltration dermique et l'œdème hypodermique.

4^e Le suintement.

D'où trois aspects différents, 3 variétés cliniques :

a) Dans un premier cas, les 4 signes sont réunis, et le suintement y prend une importance telle que souvent le tableau clinique ferait penser à un eczéma aigu, s'il ne s'en distinguait par sa desquamation bien spéciale, véritable érythrodermie exfoliante eczématoïde.

b) Dans un 2^e cas, le suintement n'apparaît pas ; il n'y a que de la rougeur généralisée, avec œdème plus ou moins accentué et desquamation : c'est une érythrodermie exfoliante œdémateuse.

c) Enfin dans un 3^e cas, il s'agit d'une érythrodermie exfoliante sans œdème, ni suintement, rappelant les érythèmes scarlatiniformes desquamatifs.

Ces 4 ordres de symptômes ne sont pas d'apparition simultanée et ne se succèdent pas dans un ordre immuable. En général, la rougeur généralisée est la première en date. Toutefois l'œdème est également précoce et peut même parfois précéder l'apparition de la rougeur. L'apparition de la desquamation peut être antérieure ou postérieure à celle de l'infiltration dermique et du suintement. En tous cas, elle leur survit, souvent pendant une longue période.

1^o *Rougeur généralisée.* — La coloration d'abord rose pâle, devient ensuite d'un rose beaucoup plus vif, scarlatiniforme, que la pression du doigt fait disparaître pour quelques instants, laissant toutefois sur la peau une teinte jaunâtre, un peu ecchymotique (Milian). Cette rougeur s'accompagne d'une augmentation manifeste de la chaleur des téguments. Plus tard, elle peut devenir rose

lilas, livide, violacée, plus particulièrement aux membres inférieurs. Il existe souvent quelques îlots de peau saine.

2^e *Œdème hypodermique et infiltration dermique.* — L'œdème qui pour Milian est caractéristique de ces érythrodermies arsénobenzéniques et qui cependant manque parfois, peut être très étendu, presque généralisé, rappelant l'anasarque brightique, affectant surtout la face et les membres inférieurs. Dans d'autres cas, au contraire, il est localisé principalement aux chevilles et à la face. Dans les cas les plus accentués, les paupières gonflées recouvrent les yeux et ne peuvent que s'entr'ouvrir avec la plus grande difficulté, les lèvres épaissies rendent la parole difficile, et elles sont parfois si tuméfiées que le malade a peine à sortir la langue hors de la bouche. Les oreilles enfin, gonflées, rouges, chaudes, douloureuses, achèvent de donner l'aspect de magot chinois.

Cet œdème ne persiste généralement pas longtemps avec cette intensité; en quelques jours, il a presque complètement disparu; il peut même être très fugace et ne durer que quelques heures, surtout lorsqu'il ne s'agit que d'un œdème localisé. Mais il n'est pas rare de voir de temps à autre reparaitre quelques petites poussées d'œdème aux paupières, aux oreilles ou aux lèvres.

Bien plus caractéristique, constante et durable est l'infiltration dermique. La peau est tendue, épaissie. Elle est rigide et il est impossible de la plisser. Sa rigidité est parfois telle qu'elle s'oppose aux mouvements de flexion des genoux, des coudes, des doigts et gêne considérablement l'ouverture de la bouche.

La peau, souvent lisse et tendue, prend parfois un aspect légèrement mamelonné, grenu, produit par de multiples vésicules de dimensions variables, pouvant même dans certains cas offrir l'aspect de la dishydrose. Cet état grenu de la peau est surtout perceptible au cou et au voisinage des extrémités : face antérieure des avant-bras, doigts, bords de la semelle plantaire et orteils. Parfois même on peut observer de véritables bulles donnant à l'éruption un aspect pemphigoïde (obs. de Blum et obs. de Parounagian où l'érythrodermie a été précédée d'un stade vésiculo-bulleux). Ces vésicules peuvent ou non se rompre; dans le premier cas elles donnent naissance au suintement,

3° *Suintement*. — Fréquent, mais inconstant, il domine quand il existe le tableau clinique; l'érythrodermie revêt alors un aspect véritablement eczématoïde. On peut souvent le voir survenir par rupture de vésicules dont nous venons de parler. Dans d'autres circonstances, au contraire, il succède à l'exfoliation et lorsqu'on détache une squame, on peut alors, dans ce cas, mettre à nu des surfaces d'un rouge violacé, lisses luisantes, parsemées du piqueté de multiples puits eczématisques en pointes d'épingle, par où s'échappe une abondante sérosité.

Cette sérosité, d'odeur fade et fétide, se localise de préférence en certains points, principalement à la face (oreilles, joues, menton), aux plis de flexion, aux faces internes des bras et des cuisses, aux faces dorsales des mains et des pieds.

Parfois un seul de ces points d'élection est atteint, ou

quelques-uns seulement (obs. V. et VII de Thibaut et Schulmann),

D'autres fois, ils sont tous atteints à la fois. Dans ces cas, le suintement est particulièrement abondant; en quelques heures, les draps qui revêtent le malade sont entièrement mouillés et il faut les changer plusieurs fois par jour.

Cette exsudation séreuse s'infecte facilement, provoquant alors la formation de croûtes d'un aspect impétigineux.

4° *Desquamation*. — Cette desquamation peut apparaître de façon très précoce; en général, elle survient du 8^e au 15^e jour. L'épiderme se fendille et ces craquelures vont délimiter les squames. En certains points, et surtout aux plis articulaires, se voient des rhagades parfois relativement profondes et saignantes. Les squames sont de dimensions variables, parfois furfuracées, parfois foliacées, minces comme des feuilles de papier à cigarettes; elles adhèrent soit par leur centre, soit par leur bord supérieur. Ces squames, au début furfuracées ou foliacées, fines et minces, augmentent ensuite en grandeur et en épaisseur. Parfois il y a une véritable exfoliation pemphigoïde à grands lambeaux de vastes régions, surtout au ventre et dans le dos (Brauer, obs. V). Aux mains et aux pieds, les squames sont souvent particulièrement épaisses; parfois aux doigts, l'épiderme se détache en doigts de gant, et aux pieds sous forme de véritables semelles. Cette desquamation est généralement très abondante et le matin, on ramasse dans le lit, les squames à pleines poignées.

Lésions des phanères. — Les lésions des ongles et des poils sont inconstantes. Parfois, il y a chute à la fois des ongles et des poils (Lau, obs. I, Arning) ou bien chute des cheveux avec troubles trophiques des ongles, ou bien seulement chute des cheveux (Bräuer, obs. V; obs. de Blum, observation personnelle II).

Lésions des muqueuses. — Il n'est pas rare d'observer concomitamment des lésions des muqueuses.

La muqueuse bucco-pharyngée est souvent atteinte : stomatite, rougeur et desquamation de la langue, rougeur et même œdème du pharynx (dispensaire Fournier, obs. III), angine pultacée.

L'inflammation peut également se porter sur l'arbre respiratoire et on a noté du catarrhe laryngo-bronchique et même de l'œdème laryngé (Thibaut et Schulmann, obs. IV).

On peut observer dans certains cas de la conjonctivite ou de la blépharo-conjonctivite (obs. de Degorce; obs. personnelle IV; obs. de Goubeau; Thibaut et Schulmann, obs. VI).

Phénomènes subjectifs. — Le prurit est de tous le plus fréquent et le plus important. Souvent intense, toujours précoce, il s'accroît à l'approche des poussées eczématoïdes et disparaît après leur rétrocession. Ce prurit est souvent si intense qu'il empêche tout sommeil et qu'aucun topique cutané ne peut le calmer. Il détermine des lésions des ongles, qui sont lisses, polis, brillants et dont le bord libre devient concave par usure.

En même temps, les malades se plaignent d'une sen-

sation de cuisson telle qu'ils restent le plus souvent découverts dans leur lit. Mais, d'autre part, ils exigent dans leur chambre une température élevée, car ils font montre d'une frilosité excessive.

Symptômes généraux. — Les symptômes généraux sont très variables, et d'après les phénomènes thermiques, on pourrait déjà considérer 2 formes cliniques différentes :

a) Une forme apyrétique évoluant sans présenter jamais aucune élévation de température.

b) Une forme fébrile qui présente, soit seulement au début soit pendant une grande partie de son évolution des phénomènes fébriles. La température peut monter à 38° ou 40°, rester en plateau, ou au contraire présenter des oscillations, durer quelques jours ou être persistante, s'accompagner ou non de céphalée, de phénomènes digestifs (diarrhée, vomissements, subictère ou ictère) ou de signes urinaires (oligurie, albuminurie, cylindrurie).

En dehors de tout phénomène thermique, on peut observer quelques troubles hépatiques (douleur à la pression de l'hypocondre droit, urobilinurie, indicanurie, glycosurie alimentaire, élimination intermittente du bleu. — Obs. personnelles II et III, obs. Milian) ou des troubles urinaires (albuminurie, cylindrurie — Brauer, obs. V).

Toutefois il est bon de remarquer l'inconstance de ces signes urinaires : le plus souvent, on ne peut déceler dans les urines la plus petite trace d'albumine, ce qui contraste avec les œdèmes souvent si prononcés dont nous avons déjà parlé.

L'ictère, l'albuminurie, la cylindrurie, signes dénotant une atteinte du foie ou du rein, ont été observés par Sicard et Roger chez des malades à qui on injectait des doses hebdomadaires massives d'arsénobenzol (1 gr. 80 tous les 5 ou 7 jours); les mêmes auteurs ne les ont pas observés dans les érythrodermies provoquées par intoxication quotidienne chronique à taux arsénobenzolique faible (0 gr. 15 à 0 gr. 30 par jour).

Examen du sang. — Latham signale chez son malade l'existence d'une polynucléose élevée avec lymphocytose marquée dès que l'exfoliation augmente et que la peau commença à souffrir en proportion. Chez deux de nos malades (obs. III et IV), l'examen du sang n'a pas montré de caractères bien spéciaux.

Evolution. — La durée de telles érythrodermies est presque toujours longue.

Nous l'avons trouvée :

1 fois de 12 jours, 1 fois de 15 jours, 3 fois de 3 semaines, 1 fois de « plusieurs semaines », 5 fois de un mois, 7 fois de un mois et demi, 12 fois de deux mois, 2 fois de deux mois et demi, 2 fois de trois mois, 1 fois de quatre mois, 1 fois de quatre mois et demi, 1 fois de sept mois, et nous avons actuellement, dans le service de M. le Docteur Thibierge, un cas dont l'érythrodermie dure depuis plus de 7 mois et n'est pas encore guérie.

Ces érythrodermies se terminent en général par la guérison. Parfois cependant elles ont une issue fatale (6 fois sur 38 cas) dans un cas au bout de 12 jours (Levy), dans 2 cas au bout de 3 semaines (obs. de Latham et de Chargin), dans 2 cas au bout d'un mois

(Goubeau, Brauer, obs. V), dans le 6^e, cas au bout de deux mois (Thibaut et Schulmann, obs. VII).

La mort survient alors, soit dès la première poussée, au milieu de fièvre élevée avec douleur hépatique (obs. de Levy) ou bien dans le coma avec broncho-pneumonie (obs. de Latham) ou dans la prostration avec fièvre élevée et diarrhée (obs. de Brauer), soit à la suite de crises érythrodermiques successives avec diarrhée, amaigrissement, escarres (obs. de Thibaut et Schulmann).

Lorsque l'érythrodermie n'a pas cette issue funeste, son évolution est fréquemment entrecoupée de poussées intercurrentes. Au moment où l'état cutané du malade s'améliore et pourrait faire penser à une prochaine guérison, en peu de temps une augmentation du prurit annonciateur vient jeter le cri d'alarme. La peau prend une coloration d'un rouge plus intense et, dans les formes eczématoïdes réapparaît le suintement, en particulier lorsque l'on détache les squames, parfois seulement en quelques rares endroits, parfois au contraire sur des zones très étendues, rendant à l'éruption son aspect d'eczéma aigu.

Des complications peuvent venir modifier cette évolution et nous citerons, plus particulièrement, des abcès et des furoncles, en particulier des abcès tubéreux de l'aisselle, en général de peu de gravité, mais pouvant retarder de façon notable la guérison complète. Sicard et Roger, Goldfarb, Grœn décrivent comme complications des érythrodermies qu'ils ont observées, des poussées d'abcès et de furoncles. Tel est le cas également du

malade qui fait le sujet de notre observation III. Sicard et Roger ont également signalé des ulcérations cutanées.

Enfin des séquelles peuvent survivre à l'érythrodermie : ce sont de la kératodermie plantaire (Sicard et Roger), et surtout des pigmentations que nous étudions plus loin dans des chapitres spéciaux.

*Observation inédite due à l'obligeance de notre collègue
le Dr Paul Blum.*

F... Mathilde, 26 ans, lingère, traitée à Broca pour roséole (W. positif), a reçu à ce moment 9 injections de novarsénobenzol en 6 semaines : 0 gr. 30 le 31 Mai 1917 ; 0 gr. 45 le 7 Juin ; 0 gr. 45 le 12 Juin ; 0 gr. 60 le 16 Juin ; 0 gr. 60 le 21 Juin ; 0 gr. 60 le 26 Juin ; 0 gr. 75 le 30 Juin ; 0 gr. 75 le 5 Juillet ; 0 gr. 75 le 10 Juillet.

Elle commença à éprouver du prurit à la 9^e injection ; puis apparurent de petites vésicules au coude gauche ; puis l'éruption gagna rapidement en 3 jours, les bras, les mains, les doigts, les jambes. La malade ne fit aucun autre traitement qu'une application de pommade à l'oxyde de zinc, la veille du jour où elle est entrée à l'hôpital.

Lorsque la malade se présente à l'hôpital, l'éruption généralisée a un aspect essentiellement polymorphe :

La face présente sur les joues de petits placards suintants, impétiginés par endroits avec issue d'un liquide séro-purulent. Les lèvres sont sèches, ulcérées, recouvertes d'un petit enduit crouilleux. Il existe à la face antérieure du menton, des bulles grandes comme une tête d'épingle. Les oreilles présentent des lésions eczématisées très irritées. Dans la région cervicale, surtout à droite, adénopathie moyenne.

Le cou est également couvert de lésions eczématiformes.

La poitrine et l'abdomen sont recouverts de lésions plus discrètes, eczémateuses avec, par endroits, des éléments papulo-acnéiformes.

Les bras surtout offrent des lésions plus accentuées. D'ailleurs, le début se serait fait par le bras gauche (notons à ce propos à titre de renseignement que toutes les piqûres avaient été faites dans le coude gauche).

Des placards suintants et impétiginisés occupent la face postérieure des coudes; il en sort une sérosité jaune abondante. La malade se plaint d'une sensation de cuisson intense.

Sur les avant-bras et sur les doigts, sur la face dorsale des mains surtout (la face palmaire étant à peu près respectée), des bulles soulèvent les téguments en multiples saillies.

Sur les cuisses et sur les jambes, on observe une éruption d'éléments différents, les uns d'aspect eczémateux, les autres d'aspect acnéiforme ou miliaire; à la face interne de la cuisse se voit un élément arrondi en cocarde ressemblant à un élément d'herpès iris. Lésions analogues à la face dorsale du pied. Rien à signaler à l'examen des divers appareils. Pas d'albumine dans les urines; légère élévation de température vespérale à 37° 8.

21 Juillet : Prostration assez marquée, langue sèche et saburrale, anorexie. Les lésions se sont étendues et leur rougeur a augmenté.

22 Juillet : L'éruption a changé d'aspect. Elle s'est étendue sur les bras notamment, les quelques intervalles de peau saine jusque-là, sont le siège d'une rougeur diffuse. Sur la face et le tronc, cette éruption rouge vif, ne laissant pas d'intervalle de peau saine, tend également à s'accroître.

A la plante des pieds, surtout à droite, l'épiderme est soulevé en véritables phlyctènes qui tendent à confluer.

23 Juillet : L'éruption continue à rester scarlatiniforme sur le dos notamment. L'examen des urines ne montre ni albumine, ni arsenic, et un rapport azoturique de 0,82.

24 Juillet : Etat général grave; température à 40°.

La desquamation commence à apparaître, fine et furfuracée sur les deux joues et à la bordure du cuir chevelu.

Aux extrémités, aux mains et aux pieds, sont apparues de véritables bulles. A la main droite, une grosse bulle à sérosité claire soulève l'épiderme à la face interne du médius. La surface des doigts présente de nombreuses bulles en formation.

Aux deux pieds existent également des bulles, mais seulement à la face dorsale du cou-de-pied, à la plante du pied et à la racine des gros orteils; sur le bord interne du pied droit se voit un soulèvement phlycténulaire de toute la largeur et la longueur du pouce, avec aspect légèrement violacé, et à la face plantaire du pied gauche, de grosses bulles ressemblant à de la dysidrose.

25 Juillet : Etat général extrêmement mauvais. Température : 41° le soir; prostration.

Les paupières sont gonflées et tuméfiées, rouges.

Bulles nouvelles à la face interne des doigts, à la face interne de la jambe et sur le dos du pied.

26 Juillet : état général meilleur; la température a baissé; les paupières sont moins gonflées; la prostration a diminué.

27 Juillet : L'amélioration générale s'accroît.

La peau tend à s'exfolier finement sur toute la surface du corps et principalement à la face, à la racine du cuir chevelu, sur les paupières, sur les bras.

A la face antérieure de l'abdomen, notons la formation de bulles, dont le contenu est purulent et de petites vésico-pustules à la partie supérieure des cuisses.

Examen du sang : Recherche de l'arsenic par le procédé Grimbert-Bougault positive (réaction sensible au 1 p. 1000).

28 Juillet : La température continue à baisser.

Exfoliation de toute la surface du corps. On remarque un peu partout de véritables cloques, surtout aux extrémités.

30 Juillet : La malade a de la peine à ouvrir la bouche.

Les phlyctènes se sont ouvertes. Desquamation de larges lambeaux aux poignets et aux mains, laissant voir des ulcérations suintantes. Il s'en dégage une odeur fétide.

31 Juillet : Selles abondantes d'une fétidité extraordinaire. Diurèse abondante.

1^{er} Août : L'exfoliation continue; la peau s'exfolie en larges lambeaux aux paumes des mains. La bouche s'ouvre mieux; la langue est tirée avec plus de facilité. Rien sur les muqueuses.

5 Août : La figure se déterge en petites squames. Aux mains et aux pieds, la malade a fait peau neuve en s'exfoliant par larges lambeaux épais.

7 Août 1917 : La malade accuse un léger prurit. La figure est presque nettoyée; les paupières sont couvertes de petites lamelles desquamantes. Dans le cuir chevelu, nombreuses croûtes et fine desquamation. Zone d'alopecie à la partie supérieure de la tête. Légère suppuration secondaire à la paume des mains.

19 Août : Bon état général. La malade continue à se plaindre de prurit. Les cheveux tombent abondamment.

4 Septembre : la malade sort de l'hôpital sur sa demande, presque guérie.

En résumé, cette malade a fait, à la suite de 9 injections de novarsénobenzol, 40 jours après la première, une éruption caractérisée par une érythrodermie scarlatiniforme avec par places, des lésions bulleuses, et dans d'autres, des lésions eczématiformes, de l'œdème des paupières et des lèvres, des signes généraux graves, une desquamation commençant 12 jours après le début, de la chute des cheveux, enfin une durée de 2 mois.

Observation II (personnelle).

B... 30 ans, employé de chemin de fer, entre salle Devergie le 26 Décembre 1919, pour érythrodermie généralisée.

Ce malade avait eu en Mai 1919 un chancre induré du fourreau de la verge; il fut soigné à ce moment en ville et reçut un traitement mixte (cyanure et novarsénobenzol). Cette première série s'était terminée fin Août; l'arsénobenzol avait été fort bien supporté, sans aucune réaction.

Le 25 Octobre, on lui recommença une série de novarsénobenzol. Il reçut successivement 0,45, 0,60, 0,60, 0,75, 0,75, chaque injection à une semaine d'intervalle environ, la dernière le 27 Novembre. Dans la nuit, il eut des frissons et une violente démangeaison à la face antérieure des avant-bras et au pli du coude. Le lendemain, apparut de la rougeur dans ces mêmes régions; les jours suivants, elle s'étendit au thorax. Le prurit devint de plus en plus violent. En même temps, apparurent des troubles de l'état général, lassitude générale, inappétence, pas de nausées, ni constipation, ni diarrhée. La température n'a pas été prise à ce moment; mais le malade était chaque nuit secoué de frissons.

Le 3 Décembre, on lui injecta de nouveau 0 gr. 60 de novarsénobenzol. La nuit suivante, se manifesta un prurit intense, généralisé, et le matin, on put se rendre compte qu'une rougeur intense scarlatiniforme couvrait tout le tronc; 2 ou 3 jours après, elle gagnait les membres inférieurs et bientôt après la tête, où les lèvres, les oreilles, les paupières surtout, étaient le siège d'un œdème considérable. Ces lésions s'aggravèrent les jours suivants et assez précocement apparut un suintement abondant, particulièrement dans les plis et surtout dans le pli inguino-crural et sur les bourses. Enfin se produisit de la desquamation foliacée en larges placards principalement à la paume des mains et à la plante des pieds. Le lit était rempli de squames abondantes. Pas de symptômes généraux,

sauf des frissons fréquents, indice possible d'un mouvement thermique; la température n'a pas été prise à ce moment. Aux environs de Noël, le malade en pleine poussée aiguë entre à l'hôpital.

A l'entrée, le 26 Décembre, tout le corps présente une coloration rouge livide, plus accentuée sur les avant-bras, la face interne des cuisses, la moitié sous-ombilicale de l'abdomen, les bourses et la verge où elle prend une teinte violacée : la verge est violacée, tuméfiée avec phimosis inflammatoire.

Il existe une infiltration marquée des téguments, véritable rigidité telle que la peau ne peut être plissée ou pincée; elle donne au palper une sensation de sécheresse sauf en certains points (plis articulaires, face interne des bras, face de flexion des avant-bras, face interne des cuisses) où existe du suintement, moins accusé toutefois qu'il ne l'aurait été les jours précédents. La tête offre l'aspect de l'eczéma aigu : d'un rouge vif, tuméfiée dans son ensemble avec surtout du gonflement œdémateux des paupières, des oreilles et de la lèvre inférieure, avec quelques légères érosions suintantes. On peut noter une alopecie marquée : on arrache facilement des touffes de cheveux.

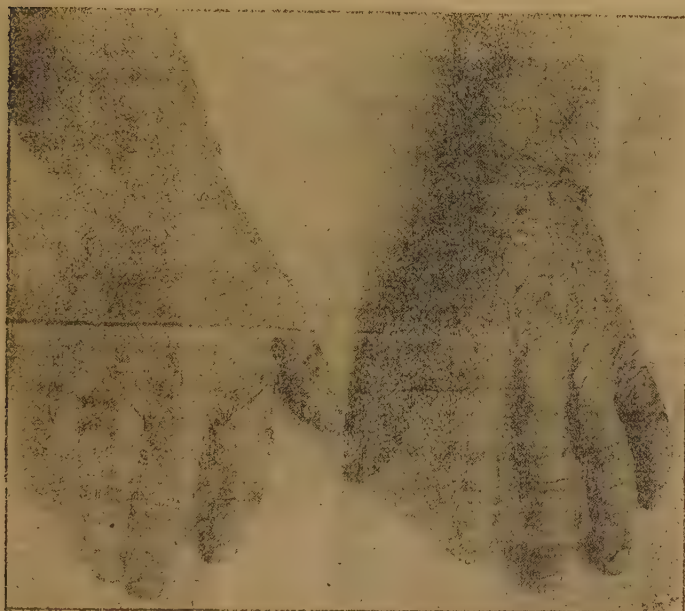
Cette dermite œdémateuse et suintante est également une dermite exfoliante. Les squames sont abondantes, non imbriquées; petites et peu adhérentes au niveau des bras et du tronc, elles sont plus larges au niveau des avant-bras. Sur la face dorsale des 2 mains et des phalanges, elles sont blanches flottantes et adhèrent par leur bord inférieur (voir la figure ci-contre). Sur le cou, la face et le cuir chevelu, elles forment une carapace épaisse, des amas stratifiés, irréguliers avec suintement. Pas de desquamation au niveau des bourses.

Les muqueuses ne sont pas indemnes : on note de la rougeur des conjonctives et des lèvres. Rien dans la bouche.

Aucune tare viscérale. La température est normale; la tension artérielle de 18-11 au Pachon.

Régime lacté; axonge.

Les jours suivants, se fit une notable amélioration. Le suintement disparut. La desquamation devint insignifiante.



3 Janvier 1920 : Nouvelle poussée avec œdème et suintement des plis articulaires ainsi que de la face interne des bras et des cuisses.

8 Janvier : L'analyse d'urines portant sur un volume de 1.950 centimètres cubes pour 24 heures, ne révèle aucun élément anormal; le rapport azoturique est de 0,81, l'urobiline et l'indican s'y trouvent à l'état de traces.

9 Janvier : Nouvelle poussée œdémateuse et suintante analogue à la précédente.

10 Janvier : Le malade est soumis à l'épreuve de la glycosurie alimentaire qui ne révèle rien d'anormal.

12 Janvier : L'élimination du bleu de méthylène se fait normalement.

Régime lacté; crème vasolanoline; grands bains tièdes tous les 2 jours.

18 Janvier : Nouvelle poussée plus forte que les précédentes. Le début se fit dans la nuit, où le malade fut réveillé par des démangeaisons sous les bras, auxquelles fit suite rapidement un suintement abondant.

La rougeur livide, qui s'était atténuée les jours précédents et avait même disparu par places, s'est généralisée à nouveau. De nouveau, l'épaississement des téguments est plus marqué et en certains points, la peau a un aspect granité que lui donnent de multiples saillies en tête d'épingle d'apparence vésiculeuse. Une sérosité abondante sort de multiples petites érosions surtout à la face interne des cuisses et des genoux; à la face interne des bras, aux aisselles et aux plis des coudes; enfin à un moindre degré à la figure. L'œdème s'est accusé, principalement aux paupières, à la lèvre inférieure, à la face et aux membres inférieurs (surtout dans les régions malléolaires, à la face dorsale des pieds).

Pas de modifications de la température.

25 Janvier : Poussée nouvelle caractérisée essentiellement par un œdème considérable, surtout des membres et de la face : celle-ci est fortement gonflée.

Les jours suivants, diminution de l'œdème, mais de façon inégale; chose curieuse, cet œdème reste notablement plus marqué sur la moitié droite du corps. Les paupières droites sont plus œdématiées que les gauches. De même, le membre inférieur droit est plus tuméfié que l'opposé. Le sein droit est le siège d'un gonflement, ainsi que toute la moitié droite du tronc qui suinte abondamment.

1^{er} Février : Le malade prend 8 grammes d'hyposulfite de soude en potion.

2 Février : L'œdème semble avoir un peu augmenté. De plus le malade se plaint d'un point de côté à sa base

pulmonaire droite; il est légèrement gêné pour respirer.

L'examen du poumon montre une respiration plus rude avec des bouffées de râles fins et secs à la fin de l'inspiration à sa base pulmonaire droite.

La tension artérielle est de 22-13,5 au Pachon. Analyse d'urines = quantité des 24 heures : 1.100 centimètres cubes; albumine : traces indosables; rapport azoturique : 0,77. Rien par ailleurs.

Dosage de l'urée dans le sang = 0 gr. 23.

Le malade prend encore 8 grammes d'hyposulfite de soude en potion.

3 Février : On note encore au poumon droit quelques râles fins inspiratoires, 6 ventouses scarifiées sont posées à la base thoracique droite; le malade éprouve un notable soulagement à la suite de cette saignée locale. Il absorbe encore 8 grammes d'hyposulfite.

Le suintement a notablement diminué.

4 Février : Grande amélioration. L'œdème s'est évanoui; la face est redevenue normale, les téguments sont plus souples; le suintement a disparu. Dans l'après-midi, se produit une véritable crise urinaire; le malade émet jusqu'à 5 litres d'urine.

10 Février : La diurèse persiste avec la même abondance pendant plusieurs jours.

Les 9 et 10 Février, le patient a pris chaque jour 10 grammes d'hyposulfite en potion.

12 Février : La face est plus rouge que les jours précédents. Depuis hier, il existe du suintement au cuir chevelu.

14 Février : Grande amélioration. La face a repris son état normal. Il n'y a jamais eu aucune modification de température depuis le début.

Fin Février : L'amélioration a continué progressivement et à la fin du mois, le malade, complètement dégonflé pour ainsi dire, a chassé l'œdème qui le déformait et repris sa physiologie normale. Il peut être considéré comme guéri.

En résumé, ce malade a présenté à la suite d'une 2^e série de 5 novarsénobenzols, 22 jours après la première injection, accompagnée de prurit intense, une rougeur scarlatiniforme généralisée avec œdème des tissus cellulaires lâches et infiltration dermique, se compliquant les jours suivants de suintement et se terminant finalement par une desquamation abondante. Après avoir fait, en l'espace d'un mois, 4 poussées successives, l'érythrodermie s'améliore progressivement et guérit : elle avait duré 2 mois.

Observation III (personnelle).

D... Maurice, 53 ans. Contracte un chancre de la verge le 25 Avril 1919. Traité en ville, il reçoit successivement, de 8 jours en 8 jours, à partir du 5 Mai, 0 gr. 15 de novarsénobenzol, puis 0,20, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 1,05, 1,05, 1,05. Deux à trois jours après la 7^e injection (1,05) apparut une légère rougeur avec un peu de desquamation et de prurit aux plis des coudes. Deux jours après la dernière injection, se déclara une érythrodermie, occupant tout le corps sauf, la tête.

Le malade fut au repos pendant un mois, au bout duquel l'éruption n'avait guère subi d'amélioration.

Cependant on recommença les injections et l'on fit 3 novarsénobenzols à 8 jours d'intervalle (0,30, fin Juillet; 0,40, le 3 Août; 0,40, le 10 Août). Dès la première injection, le malade remarquait une augmentation de l'érythrodermie, une desquamation furfuracée intense, symptômes qui s'accroissent après chaque injection.

Le 12 Août, se produisit de l'œdème des mains et des paupières; la peau commença à se fendiller.

Le 13 Août, l'érythrodermie envahit le visage; en même temps la peau commença à suinter, d'abord aux oreilles et

aux paupières, puis sur toute l'étendue du corps, suintement très abondant, surtout au visage. A ce moment, le malade entre à l'hôpital, offrant l'aspect d'un eczéma aigu généralisé.

Au bout de 2 mois, les lésions avaient disparu au niveau du tronc; aux mains et aux pieds, se fit une desquamation en larges lambeaux.

Le malade, vu le 23 Novembre 1919, présentait une éruption occupant l'abdomen, dans sa partie sous-ombilicale, la verge et les bourses, les fesses, les membres inférieurs, les membres supérieurs depuis le milieu du bras jusqu'aux doigts.

La peau, rouge sombre, était le siège d'un épaissement d'une infiltration diffuse, telle qu'on ne pouvait la plisser, sauf en quelques endroits où on y arrivait avec peine. Les plis de la peau étaient plus accentués, véritable lichénification surtout marquée aux creux poplités, aux triangles de Scarpa, aux bourses, aux fesses, à la face antérieure des poignets.

Au niveau de ces points particulièrement atteints, la peau donnait une impression de sécheresse; la desquamation, furfuracée partout ailleurs, était foliacée aux creux poplités.

Aucun suintement à ce moment.

Le prurit était intense, continu, ne laissant aucun répit au malade, empêchant le sommeil; il était surtout marqué au niveau des bourses.

Il existait des ganglions inguinaux bilatéraux, durs comme des pois et non douloureux.

Le système pileux était intact, sauf au pubis, où les poils étaient tombés presque totalement. Les ongles étaient usés et polis, conséquence du prurit.

Rien aux muqueuses.

Pas de fièvre à aucun moment. Rien à l'examen des différents appareils. Le malade qui n'avait pas eu d'albuminurie au début de son traitement, et n'en avait pas jusqu'en Juillet, commença à en présenter à partir du mois d'Août (0 gr. 43,

le 29 Août; 0 gr. 30, le 29 Septembre; traces indosables le 8 Octobre.) Aucune autre anomalie urinaire.

Le poids, de 90 kilos, avant le traitement est tombé jusqu'à 76 kg., 800 le 4 Août, pour remonter à 79 kgr. 800 le 25 Octobre.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ou collatéraux.

La recherche des antécédents personnels ne montre l'existence d'aucun trouble cutané et d'aucune autre affection qu'une scarlatine contractée à l'âge de 20 ans; cette maladie a guéri normalement, mais le malade ne sait pas s'il a présenté de l'albuminurie à cette époque.

27 *Novembre* : Le malade qui semblait en voie de guérison, ressentait depuis 2 jours des démangeaisons beaucoup plus fortes qu'auparavant. Aujourd'hui, les bras se sont mis à enfler; la peau est sèche, rugueuse avec des squames petites et très dures comme des écailles de poisson.

28 *Novembre* : Augmentation des phénomènes précédents avec rougeur beaucoup plus intense.

30 *Novembre* : Au visage, s'est produit de la rougeur avec gonflement du menton. L'abdomen est de nouveau devenu rouge, avec infiltration marquée des téguments et desquamation, mais sans exsudation et remontant jusqu'au rebord costal.

4 *Décembre* : Diminution des phénomènes inflammatoires, du gonflement et de la rougeur, mais apparition de quelques points suintants sur les avant-bras. Desquamation abondante de squames plus minces et plus larges que les jours précédents; desquamation en lambeaux de la paume de la main.

Exsudation séreuse très abondante aux jambes, dans leur moitié inférieure, et aux mollets, exsudation qui ne dura que deux jours. A ce niveau, la peau est particulièrement rouge, d'un rouge sombre, presque violacé.

Analyse d'urines portant sur 3 litres émis pendant 24 heures. Aucun élément anormal; il existe des traces d'uro-

biline et d'indican; le rapport azoturique est de 0,81. On n'a pas trouvé d'arsenic.

5 Décembre : L'épreuve de la glycosurie alimentaire, nous donne une réduction nette de liqueur de Fehling par les urines émises entre la 2^e et la 9^e heure.

7 Décembre : Epreuve du bleu de méthylène.

Au bout d'une 1/2 heure, l'urine contenait du chromogène. L'urine émise à la 1^{re} heure était d'un bleu intense. Puis la coloration s'affaiblissait peu à peu dans les verres suivants. Les urines de la 8^e et de la 9^e heure étaient plus colorées que celles de la 6^e et de la 7^e. A la 22^e heure, les urines étaient incolores. A la 34^e heure, elles avaient de nouveau une coloration verdâtre. A la 48^e heure, elles étaient incolores.

18 Janvier : Le malade a été voir en ville « un spécialiste » qui lui a fait prendre des bains quotidiens, et l'a traité par des pommades de sa composition. Après une amélioration notable qui dura 2 semaines environ, le malade fit une poussée excessivement violente.

Elle débuta au pli du coude gauche par une recrudescence des démangeaisons bientôt suivies de rougeur et de suintement de la région. Le lendemain, le pli du coude droit, atteint à son tour, présentait le même aspect.

Un jour après, le processus s'était étendu aux deux membres inférieurs où il occupait plus spécialement la face interne et les creux poplités.

Aujourd'hui, dans les parties atteintes, l'éruption présente un aspect d'eczéma aigu. La tête et la poitrine sont respectées. Sur tout le reste du corps, les téguments sont d'une rougeur intense. Dans les régions citées plus haut (coudes, face interne des membres inférieurs, creux poplités) la surface suinte si abondamment que 6 à 8 alèzes sont mouillées par jour. Sur ces régions se forment çà et là des croûtes brunâtres. Tout autour des régions suintantes, existent quelques petits points érosifs suintants, en tête d'épingle. Plus en dehors, se voient de petites saillies vésiculeuses d'où

la pression fait sortir de la sérosité, sérosité d'odeur fade, désagréable.

En même temps, l'œdème et l'infiltration des régions atteintes, membres et abdomen, se sont accentués.

Examen du sang : Globules rouges, 4.820.000; globules blancs, 7.200; lymphos. 31 p. 100; grands monos. 8 p. 100; polys. 59 p. 100; éosi., 2 p. 100.

25 Janvier : Recrudescence aux points déjà atteints. Crème vasolanoline.

29 Janvier : Amélioration; le suintement est beaucoup moins abondant. Dans les régions suintantes, commence à se former, en maints endroits, une mince pellicule épidermique.

7 Février : 7 gr. 50 d'hyposulfite de soude en potion. Dans la nuit, prurit intense; diarrhée fétide : 5 selles dans la nuit, peu abondantes.

8 Février : Même traitement. Le soir, assèchement rapide du tronc. Diarrhée fétide. 3 selles dans la nuit.

9 Février : Poussée eczématoïde; suintement sur toute l'étendue du membre supérieur; quelques démangeaisons aux oreilles et au menton.

12 Février : Les membres inférieurs qui s'étaient asséchés, suintent de nouveau. 10 grammes d'hyposulfite en potion.

13 Février : Même traitement. Ventouses scarifiées aux bases pulmonaires. Selles fétides. Le suintement est toujours aussi abondant; il ne semble pas y avoir d'amélioration.

14-15-16-17 Février : Cure de Guelpa.

Dès le 15, à 23 heures, assèchement des jambes, puis progressivement le suintement disparaît; le 17, il a complètement disparu.

18 Février : 2 heures après le déjeuner, chute de squames très abondante, puis léger suintement des cuisses se faisant par plaques, mais sans présenter de vésicules eczématoïdes.

19 Février : Légère poussée suintante aux membres supérieurs.

Fin Février : L'état s'est amélioré progressivement. Le suintement a disparu aux membres inférieurs. L'infiltration de la peau qui a presque complètement disparu au niveau de l'abdomen est en voie de disparition au niveau des membres inférieurs. Seuls persistent sur le dos des mains, des foyers eczémateux suintants.

Traitement : crème vasolanoline, puis poudre de talc.

Régime : purées, lait; diurétiques : tisanes abondantes, théobromine, lactose. Purges hebdomadaires à l'huile de ricin.

Depuis quelques jours, sont apparus des furoncles et des abcès tubéreux de l'aisselle.

En résumé, il s'agit d'un malade qui à la suite de la 7^e injection de novarsénobenzol, 6 semaines après sa première injection, vit survenir un érythème du pli du coude qui ne fit que se généraliser et s'aggraver aux injections suivantes. Il y eut d'abord une érythrodermie généralisée avec desquamation, puis de l'œdème, enfin de l'exsudation séreuse. Cette première poussée s'améliora, mais dans la suite survinrent 2 autres poussées, si bien qu'en fin février, le malade, au bout de 7 mois de maladie n'était pas encore guéri.

Les observations inédites suivantes, se rattachant à un même ordre de faits, et que nous avons résumées, ont été prises sur des soldats traités pendant la guerre au Centre de Vénérologie de Saint-Riquier dirigé par le Dr A. Thibaut et nous ont été communiquées aimablement par notre collègue, le Dr E. Schulmann.

Observation II (*inédite*, Thibaut et Schulmann).

B..., Marius, porteur d'un accident primitif en Octobre 1917, arrive au Centre ayant déjà reçu une série de novarsénobenzol (0,45, 0,60, 0,90, 0,90, 0,60) avec piqûres intercalaires de bi-iodure de Hg (28 centigrammes).

Il avait présenté après les piqûres de 0,90 et 0,60 des accidents d'intolérance avec vomissements, congestion du foie, fièvre persistante, embarras gastrique.

Le 8 Décembre, éruption scarlatiniforme s'étendant à tout le tégument, suivie d'une forte desquamation. Vers la fin de Décembre dermite eczématiforme d'une intensité très grande. Des poussées nouvelles succèdent sans arrêt à des périodes d'amélioration en Janvier et en Février. Par moments, il reste à peine quelques centimètres carrés de peau saine; sur l'abdomen, la coloration est d'un rouge sombre, presque vineuse. En Mars, l'état général s'améliore en même temps que les poussées s'espacent et deviennent plus discrètes. Le malade n'a guéri qu'à 3 mois plus tard.

Observation III (*inédite*, Thibaut et Schulmann).

R..., Louis, 27 ans, entre au Centre le 27 Juillet 1917 pour plaques muqueuses buccales et d'autres accidents secondaires. Il reçoit régulièrement et sans aucun signe d'intolérance, 3 gr. 45 de novarsénobenzol et 20 centigrammes de cyanure de Hg.

Le malade est blanchi presque immédiatement. Le 26 Août apparaît brusquement une éruption zostérisiforme à la région crurale. 10 jours plus tard, alors que le zona était en voie de disparition, une poussée d'urticaire à éléments géants couvre le corps; une dermite eczématiforme suraiguë lui succède, siégeant à la face, au tronc et aux membres. Elle se termine

par une desquamation abondante et à larges lambeaux aux mains et aux pieds.

Tout n'est rentré dans l'ordre que peu à peu et la guérison totale a demandé plus de deux mois.

Observation IV (*inédite*, Thibaut et Schulmann).

Bou..., Emile, 26 ans, hospitalisé au Centre le 28 Mars 1917 pour syphilis, après avoir reçu par voie intraveineuse 15 centigrammes de cyanure de Hg et 2 gr. 85 de néosalvarsan en 5 injections, a présenté une éruption scarlatiniforme généralisée et d'une intensité exceptionnelle. La desquamation fut d'une abondance excessive, l'épiderme s'exfoliait par grandes plaques aux extrémités palmaires et plantaires. Cette dermite s'accompagna d'eczématisation et ce ne fut qu'au début de Juillet que le tégument reprit son aspect normal.

Observation V (*inédite* Thibaut et Schulmann).

W..., Raymond, 22 ans, est admis au Centre le 27 Février pour un chancre du gland. Le malade est mis au traitement par le novarsénobenzol et reçoit successivement, tous les 5 jours, 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,60. Après la piqure de 0,45, le malade avait présenté quelques accidents légers : céphalée passagère, vomissements, etc...

Le surlendemain de la dernière injection apparaît du coryza, puis la face s'œdématie, les paupières deviennent bouffies, comme s'il s'agissait d'un sujet atteint de néphrite hydropigène. Le lendemain apparaît, une éruption érythémateuse sur tout le corps, scarlatiniforme par endroits, tandis qu'à la face on observe une véritable dermite eczématiforme. Le jeune malade a eu dans la suite une poussée d'œdème laryngé, de la diarrhée, des vomissements. Depuis deux mois, il fait des poussées pour ainsi dire subintrantes d'eczé-

matiation tantôt sur les membres, tantôt sur le tronc, mais la face et les oreilles sont particulièrement frappées, ainsi que la zone génitale. Fin Mai, la tendance au mieux est manifeste, mais on ne peut encore prévoir la date de la guérison.

Observation VI (*inédite, Thibaut et Schulmann*).

C., Paul, 40 ans, présente une balanite masquant un chancre infectant, une roséole confluyente sur tout le tégument et une angine ulcéreuse. Le traitement mixte est institué et le malade reçoit 40 centigrammes de cyanure intra-veineux et 4 gr. 05 de 914 par doses progressives de 0 gr. 15 à 0 gr. 90. La dernière injection de ce sel a été faite le 30 Août à la dose de 0 gr. 90. Les piqûres de cyanure sont terminées le 5 Septembre.

Le 7 Septembre, la verge du malade est rouge et œdématisée, état qui s'accroît le lendemain.

Le 10, on note, au niveau de la nuque, un érythème qui bientôt se généralise; le malade présente en même temps des selles diarrhéiques et sanguinolentes. Les urines ne présentent ni albumine, ni arsenic.

Le 12, l'érythème s'est accru; il y a de la bouffissure de la face et des paupières, de la rougeur de la muqueuse buccale et pharyngée s'accompagnant de dysphagie; la voix est enrouée, une toux rauque et fréquente accompagnée des râles de bronchite dans toute l'étendue de la poitrine, crachats muqueux et aérés; en outre blépharo-conjonctivite intense.

La température rectale qui, le 12 et le 13, atteint 38°, ne dépasse pas les jours suivants 37°8.

L'érythème s'est peu à peu généralisé, couvrant tout le corps; dès le 15, la peau, tout en restant rouge et sèche, commence à desquamer, tantôt en lamelles furfuracées, comme à la face, tantôt s'exfolie en squames lamelleuses, adhérentes en partie et flottantes à la périphérie.

Le malade a une sensation de froid et n'accuse pas de prurit. Sur les membres, particulièrement aux mains et aux pieds, l'épiderme se détache en larges lambeaux. État général bon.

Le traitement consiste en laxatifs, boissons diurétiques, régime lacté, puis régime végétarien; extérieurement, des lotions, des bains, des poudrages et des onctions avec l'axonge fraîche.

Le malade a quitté le Centre, guéri, le 31 Octobre.

Observation VII (*inédite*, Thibaut et Schulmann).

F., Alphonse, 20 ans, entre au Centre avec des accidents secondaires. Il est mis au traitement mixte qui paraît très bien supporté. L'éruption scarlatiniforme n'éclata que quelques jours après l'administration de la dose finale, 0 gr. 90.

Le malade, ayant contracté une nouvelle bronchite, après la fin du traitement (22 Janvier) est évacué dans les salles de médecine générale.

Les symptômes locaux eurent une évolution normale. Mais l'état général devint de plus en plus précaire; l'érythème couvrait tout le corps à l'exclusion de la face qui était le siège constant d'eczématisations. L'épiderme s'exfoliait perpétuellement. De fugaces améliorations alternaient avec de nouvelles crises érythrodermiques accompagnées de fièvre hectique, de diarrhée, d'amaigrissement et d'escarres.

Le 4 Mars, le malade succombait à cet affaiblissement progressif.

Réaction à un traitement ultérieur.

Il semble que les malades qui ont été porteurs d'une érythrodermie exfoliante présentent dans la suite une

susceptibilité toute particulière pour les arsénobenzènes, non seulement envers le composé qui a été érythémogène, mais aussi envers tous les autres composés de la même série.

C'est ainsi qu'un malade qui a fait une érythrodermie avec le Salvarsan, fera une nouvelle érythrodermie si, dans la suite, on lui injecte du novarsénobenzol ou du galyl, aussi bien que de l'arsénobenzol, même après un repos prolongé.

C'est d'ailleurs l'avis de Nicolas et Moutot qui ont vu en particulier une rechute chez une malade plus de 7 mois après la précédente injection et qui notent chez de tels sujets dans la suite une susceptibilité toute particulière pour les arsénobenzènes.

Les 2 observations suivantes viennent à l'appui de ce que nous venons d'avancer.

Observation IV (*personnelle*).

B., Irma, 30 ans, avait été soignée dans le service du Dr Balzer, en Juillet 1918, pour des plaques muqueuses vulvaires. Elle reçut alors 13 injections intra-musculaires de galyl, à raison de 2 par semaine.

2 jours avant sa 13^e injection était apparue, précédée de démangeaisons, de la rougeur dans les plis des coudes. Le soir même de la 13^e injection survint une fièvre intense, et le lendemain matin, la malade était rouge de la tête aux pieds; en même temps se produisait un œdème généralisé, surtout aux jambes, aux pieds et à la face. Les lèvres, les oreilles, les paupières en particulier étaient énormes. L'infiltration dermique était si prononcée qu'elle gênait le jeu des articula-

tions. Au bout d'un mois et demi environ, survint une exsudation séreuse généralisée mais surtout marquée aux membres inférieurs et à la face. La desquamation fut peu accentuée, sauf aux mains où elle se fit par lambeaux. Enfin se produisit une chute des cheveux et des ongles.

Au début, pendant les 2 premières semaines environ, l'éruption s'accompagna de signes généraux, en particulier de vomissements et de fièvre.

La malade fut traitée par des bains de permanganate de potasse et des poudrages à la poudre de talc. Elle guérit en 2 mois et demi. Depuis lors, chaque mois, immédiatement après les règles, apparaissaient tantôt sur le nez, tantôt à la lèvre supérieure, tantôt sur les joues, des plaques rouge vif à vésiculation fine, de forme peu régulière, aux bords déchiquetés. Leur durée était de 8 jours.

Dans leurs derniers jours, elles présentaient une fine desquamation. Parfois même il y eut de l'exsudation séreuse.

Le 18 Janvier 1920, la malade vient consulter dans le service du D^r Thibierge. En raison de l'éruption antérieure et du léger louche d'albumine que présentent ses urines, on décide de tâter la susceptibilité de la malade en lui injectant seulement 0 gr. 15 de novarsénobenzol.

2 jours après, la malade ressent des douleurs dans les jambes et dans les lombes et souffre de céphalée.

2 jours plus tard, apparaissent des rougeurs aux fesses, aux poignets et aux plis des coudes.

Le 28 Janvier, elle montre une éruption dont les éléments consistent en petites saillies en tête d'épingle, petites papulo-vésicules de coloration à peine rosée, agminées en groupes sur la face antérieure des avant-bras, le dos des mains, la face externe des pouces, les espaces interdigitaux, remontant un peu sur les faces latérales des doigts; elle aurait eu en ce point des lésions absolument semblables, tout à fait au début de l'érythrodermie antérieure et on lui aurait dit à ce moment qu'elles revêtaient, comme d'ailleurs actuellement, l'aspect

d'éléments dysidrosiques pouvant faire penser à une infection acarienne.

On peut noter également quelques éléments isolés, en tête d'épingle, sur les plis des coudes et aux creux poplités.

A la lèvre inférieure se voient des éléments assez nombreux, de même aspect, quoique plus petits et dont l'ensemble forme une frange de 1 centimètre de largeur tout le long du bord libre de la face cutanée de la lèvre.

Dans le pli interfessier, enfin, existe, de chaque côté de la ligne médiane, un placard érythémato-papuleux, formé par la conglomération d'éléments analogues à ceux décrits plus haut, quoique plus saillants et plus rouges. Les contours de ces plaques sont très irréguliers, déchiquetés, avec des éléments isolés, tout autour, en archipel. Quelques sommets papuleux sont excoriés par le grattage; toutes ces lésions sont en effet légèrement prurigineuses.

La malade entre à l'hôpital le 29 Janvier.

Le 30 et le 31 Janvier, on injecte 0 gr. 01 de cyanure de Hg intra-veineux.

1^{er} Février : Les éléments éruptifs précédents ont presque complètement disparu, mais dans la nuit est apparue une tache érythémateuse à contours bien réguliers, urticarienne, prurigineuse, occupant toute la région sourcilière gauche.

Au-dessus et au niveau de la région sourcilière droite, se voient de nombreux petits éléments rouges à peine saillants, ponctiformes.

D'après la malade, ces phénomènes sont analogues à ceux qui se produisent chaque mois peu avant ses règles (celles-ci doivent apparaître le 6).

Les jours suivants, on continue le cyanure, sans qu'il y ait aucune réaction.

Les lésions érythémateuses des sourcils s'effacent.

15 Février : Afin de voir, du moment qu'avec 0.15 on avait eu une réaction relativement légère, si avec une dose plus faible on ne resterait pas au-dessous du seuil de l'intoxi-

cation, on décide d'injecter 0 gr. 10 de novarsénobenzol. L'urine contenait des traces d'albumine.

Dans la journée, la malade ne ressentit aucun malaise, mais vers 9 heures du soir apparurent des élancements dans les jambes, de la fièvre, de la céphalée, du prurit et de l'ardeur des téguments.

16 Février : Au matin, on se trouve en présence d'un érythème scarlatiniforme généralisé surtout marqué aux fesses, à la face et au cou, de coloration rose vif, et où la pression du doigt laisse une trace blanche éphémère. Ça et là se voient quelques réserves de peau saine, à la poitrine et sur le dos.

La palpation montre l'existence d'une augmentation notable de la température cutanée. D'ailleurs, la malade signale elle-même l'ardeur des téguments et un prurit assez intense.

La langue est saburrale ; il y a de la rougeur du plancher de la bouche et du voile du palais.

Le soir, léger gonflement de la face et des pieds.

17 Février : La rougeur persiste ; l'œdème s'accroît un peu aux pieds, à la face, au cou ; à cet endroit, la peau présente un aspect un peu rugueux, granité, en peau d'orange.

Au toucher, on se rend compte de l'existence d'une infiltration générale des téguments, véritable infiltration érysipélateuse.

On peut également apprécier une sécheresse spéciale de la peau et une élévation de température que l'on perçoit même à distance.

En certains points, dispersés ça et là à la surface de l'érythème se montre déjà de la fine desquamation à petites squames, minces, minuscules, pityriasiformes.

Rien à signaler à l'examen viscéral. La rate est normale.

Examen du sang : Globules, 4.820.000 ; globules blancs, 16.000 ; grands monos., 7 p. 100 ; moyens monos., 4 p. 100 ; lymphos., 3 p. 100 ; polys., 84 p. 100 ; éosin., 2 p. 100.

La coagulation se produit de la 9^e à la 10^e minute.

Examen des urines. — Quantité : 1/2 litre par 24 heures,

albumine : 0 gr. 31. Quelques leucocytes; pas de cylindres, traces d'urobiline et d'indican; ni glucose, ni pigments biliaires, rapport azoturique : 0,82.

Température, matin 37°, soir 39°6.

18 Février : OE'dème plus marqué de la face et du cou. Paupières gonflées. Etat rugueux de la peau qui, en certains points, donne l'impression d'un état vésiculeux, en particulier sur les pommettes. Par endroits, et surtout à la face antérieure des épaules, on aperçoit quelques minuscules pustulettes ostio-folliculaires.

La rougeur est plus marquée aux faces d'extension des membres, dans les régions lombaire et fessière, à la face et au cou. Les vergetures de l'abdomen dessinent un réseau d'un rouge particulièrement vif.

Il n'y a pas d'accentuation de la coloration dans les plis; au contraire, le creux poplité, par exemple, est remarquablement peu atteint. Il existe toujours des réserves de peau saine à la poitrine et dans le dos (espace interscapulaire). Quelques surfaces indemnes d'étendue plus restreinte se voient aussi sur les membres.

La desquamation continue, toujours à squames minuscules. Le prurit et l'ardeur persistent. La malade se plaint d'une céphalée violente et d'une soif intense. Température : matin, 39°6, Soir, 40°. Tension artérielle, 11-6 (Laubry).

Muqueuses : La langue est recouverte d'un enduit saburral blanchâtre sur toute sa face dorsale sauf sur les bords et la pointe où les papilles saillantes et rouge vif ont un véritable aspect framboisé.

Les amygdales sont tuméfiées avec un enduit blanchâtre.

Rien d'anormal au cœur, aux poumons, à l'appareil digestif, ni du côté du système nerveux.

19 Février : La malade a pu dormir la nuit. Le prurit a disparu. La rougeur s'est atténuée, sauf aux membres inférieurs. L'œ'dème de la face a un peu diminué.

On note l'apparition de pustulettes ;

a) Ponctiformes sur les joues, la face antérieure du cou, les membres supérieurs, les faces antérieures et externes des cuisses, la face antérieure de l'épaule et la moitié supérieure de la poitrine.

b) De la dimension d'une tête d'épingle sur les parois latérales du cou, dans les régions sterno-mastoïdiennes et sous-maxillaires où elles sont si rapprochées qu'elles sont presque contiguës, donnant à ces régions un aspect chagriné. A la piqure, on fait sourdre une gouttelette de pus.

La langue est humide, recouverte d'un enduit saburral. La pointe a un aspect moins framboisé que la veille; la gorge est moins rouge.

Température : matin : 38°6, soir, 39°1.

Lactose. Théobromine.

20 Février : Les pustulettes se dessèchent principalement au cou, donnant naissance à de minces et minuscules croûtelles. Les urines sont plus abondantes. Température : matin, 37°8, soir 37°4. Tension artérielle : 10,5-6 au Laubry.

21 Février : La rougeur a notablement diminué surtout à la tête, où le front a presque repris son état normal.

La desquamation se produit par squames petites, furfuracées, mais relativement épaisses en certains endroits, surtout dans les régions sterno-mastoïdiennes où ce sont de véritables squames-croûtes, minces par ailleurs, sur la face (joues, menton, pourtour des yeux), la moitié supérieure de la poitrine, les bras et la moitié supérieure des avant-bras, les fesses, les faces latérales des hanches et des cuisses. Par contre, d'autres régions ne desquament pas.

Ainsi les mains, les pieds, les jambes, de nombreuses plaques sur l'abdomen et la moitié inférieure de la poitrine.

La rougeur, d'un rouge sombre, persiste sur l'abdomen et aux membres inférieurs.

L'infiltration a presque totalement disparu aux membres supérieurs, à la face, au cou, au thorax. Elle persiste encore en partie aux membres inférieurs et au ventre.

Les règles ont reparu avant la date normale, les dernières remontant au 4 Février. Diurèse abondante. Température : matin 37°4; soir 37°4.

22 Février : La desquamation continue dans les mêmes régions que précédemment. Signalons un épaissement notable de la lèvre supérieure et sous les squames fines qui la recouvrent une coloration rouge plus marquée de la pommette droite. La langue s'est nettoyée; il existe toujours de la rougeur de la bouche et de la gorge. Diurèse abondante.

23 Février : La coloration s'est atténuée sur l'abdomen et aux membres inférieurs : elle a pris une teinte rose pâle. Elle a presque disparu aux membres supérieurs.

Par contre, la face est reprise, y compris le front; la coloration est rose vif, scarlatinoïde; il y a de l'œdème des joues, des lèvres, des paupières et du lobule des oreilles.

En même temps existe de la desquamation ayant les mêmes caractères que précédemment à la face et au cou. Sur la moitié supérieure de l'abdomen, aux hanches, sur le dos, aux membres supérieurs, la desquamation se fait par squames plus grandes, foliacées, minces comme du papier à cigarettes. La desquamation apparaît dans les différentes parties du corps où elle n'existait pas auparavant, en particulier aux mains.

Dans le lit, on ramasse en abondance des squames furfuracées. Pas de prurit.

Poumons. Dans toute l'étendue des poumons, on entend des râles ronflants et sibilants avec un foyer de râles sous-crépitants à la base droite. Dyspnée.

De nouveau, oligurie. Température : matin, 37°8, soir 38°6. Tension artérielle : 11-5-7 au Laubry.

La malade a pris de l'hyposulfite hier et avant-hier (10 grammes par jour en potion). Elle continue à en prendre aujourd'hui. Ventouses scarifiées aux bases. Lactose. Théobromine.

24 Février : Insomnie la nuit dernière. L'érythème a

presque complètement disparu sur les membres et l'abdomen. La desquamation persiste, abondante et foliacée, sauf au niveau de la face, qui est bouffie, rouge, avec gonflement des joues, des lèvres et des paupières, mais où les squames manquent totalement.

Dyspnée; sibilances moins marquées qu'hier, mais râles sous-crépitaux aux deux bases, abondants.

Oligurie, albuminurie = 10 grammes environ au tube d'Esbach.

Constipation. Température : matin 38°2; soir 39°6. Tension artérielle 11,5-6,5 au Laubry.

Lavement. Ventouses scarifiées. Lactose. Théobromine.

25 Février : L'œdème est moins accentué, la face moins rouge, la dyspnée a diminué. On entend encore des râles disséminés dans toute la poitrine.

Oligurie avec albuminurie considérable, plus de 15 grammes au tube d'Esbach. Température 38°8-39°2.

Ventouses scarifiées. Lactose.

26 Février : Amélioration notable. La face est beaucoup moins rouge, l'œdème a disparu. La desquamation est très abondante. La face en particulier est entièrement recouverte de squames minces, contiguës, transparentes; on dirait un masque de papier glacé qui aurait été chiffonné. Sur le reste du corps la desquamation est presque générale, se faisant par squames minces et assez larges. Sur le bord radial des avant-bras et aux poignets, se sont produites des craquelures, et la peau, devenue plus rouge à ce niveau prend un aspect d'eczéma craquelé, non suintant. Il existe de la conjonctivite.

Dans la poitrine, on entend encore des sibilances éparses.

L'albuminurie a beaucoup diminué : 3 grammes au tube d'Esbach.

Température 37°8-38°2.

27 Février : Analyse d'urines; quantité des 24 heures : 420 centimètres cubes.

Albumine = 22 grammes par litre.

Urobiline abondante.

Rien d'anormal par ailleurs.

Recherche de l'anaphylaxie passive sur le cobaye. — Deux cobayes de forte taille, de poids sensiblement égal, reçoivent; le premier 2 centimètres cubes du sérum de la malade, puis 1/4 d'heure après 0 gr. 03 de novarsénobenzol en injection intra-péritonéale; le 2^e seulement 0 gr. 03 de novarsénobenzol sans injection préalable de sérum de la malade.

Immédiatement après l'injection, les deux cobayes ont présenté de la dyspnée, des tremblements, de la torpeur sans qu'on puisse nettement affirmer que l'un ait été plus touché que l'autre. Tous ces phénomènes ont complètement disparu au bout de quelques heures.

Recherches des précipitines. — Dans 5 tubes à hémolyse stérilisés, rangés en série, renfermant chacun 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 de novarsénobenzol dans l'eau distillée, nous avons versé respectivement II, V, X, XV, XX gouttes du sérum de la malade.

Nous n'avons observé aucune réaction immédiate. Mais au bout de quelques heures, on notait déjà dans le 5^e tube un léger précipité. Au bout de 24 heures, on pouvait voir un précipité léger, floconneux au fond du 5^e tube, et au fond du 4^e un minime précipité de même apparence.

Dans les jours suivants, l'amélioration continua à s'affirmer. Les phénomènes pulmonaires disparurent. La rougeur s'effaça et la desquamation, d'abord très abondante, diminua peu à peu : la malade avait véritablement fait peau neuve.

Seule l'albuminurie persista, mais suivant une courbe très irrégulière, variant de 0 gr. 50 à 20 grammes d'un jour à l'autre, sans raison apparente.

La malade est sortie le 6 Mars, complètement guérie de ses lésions cutanées.

Cette observation nous montre l'apparition, à la suite d'une dose minime de novarsénobenzol, d'une érythrodermie chez une malade qui, auparavant, avait fait une érythrodermie exfoliante généralisée, à la suite d'une série de galyl.

Observation V (personnelle).

D... Marcelle; syphilis datant de 1915. En septembre 1917, a été soignée à l'Hôtel-Dieu, où elle a reçu une série de 8 injections de novarsénobenzol dont 5 à 0,75.

A l'avant-dernière injection, elle se plaignit de prurit, mais sans qu'il y eût ni rougeur, ni gonflement.

A la dernière injection, le jour même, se produisit de la rougeur derrière les oreilles et aux avant-bras. Les jours suivants, la rougeur s'étendit, épargnant seulement le tronc; simultanément était apparu l'œdème : la tête était bouffie, les paupières, les oreilles, les lèvres étaient gonflées. Le lendemain de cette généralisation de la rougeur survint l'exsudation qui débuta au visage et s'étendit dans la suite à toutes les régions atteintes par l'érythrodermie. Une desquamation très abondante se montra enfin, desquamation à grandes écailles et même en lambeaux aux mains et aux pieds. Les muqueuses participaient au processus : les conjonctives, la muqueuse bucco-pharyngée étaient atteintes. Enfin une alopecie passagère fut le dernier phénomène marquant de cette érythrodermie qui dura 2 mois 1/2.

Le 19 Septembre 1918, la malade revient consulter dans le service du Dr Thibierge avec un Wassermann partiellement positif. On lui fait suivre un traitement mixte, cyanure de Hg. et luargol.

Le 2 Octobre, elle regoit 0 gr. 15 de luargol. Le soir même, se produit une éruption scarlatiniforme généralisée avec

œdème, puis les jours suivants, un léger suintement et de la desquamation. Le tout dura 15 jours.

Voilà donc une malade qui, après avoir fait une érythrodermie consécutive à des injections de novarsénobenzol voit, à la suite de 0 gr. 15 seulement de luargol, se produire une éruption de même ordre quoique de moindre durée.

Cependant, il existe des exceptions. Nous les avons trouvées dans les formes les moins durables, dans ces érythèmes scarlatiniformes desquamatifs qui forment pour ainsi dire transition avec les érythèmes éphémères. Tels sont les 2 cas de Pelon déjà cités où des réinjections de novarsénobenzol furent parfaitement supportées.

Nous donnons plus loin un tableau des observations d'érythrodermies que nous avons utilisées dans la rédaction de ce travail.

C. — Œdèmes.

Ainsi que le remarque Lacapère, la crise nitritoïde de même qu'elle peut s'accompagner d'érythèmes immédiats, peut également s'accompagner d'un gonflement de la face, qui souvent lui survit. Mais on peut également observer le gonflement sans qu'il soit précédé de crises nitritoïdes.

« Cet œdème apparaît d'ordinaire le lendemain de l'injection et s'accroît pendant un jour. Le plus habituellement, il est limité à la face et se marque principalement aux paupières et aux lèvres. Parfois, il est plus

étendu, envahit toute la face, le cou et la partie supérieure du thorax. Très exceptionnellement, il peut se généraliser ». Malgré cela, on ne trouve jamais d'albuminurie chez des sujets présentant un tel œdème.

Au bout de 2 à 3 jours, les phénomènes rétrocedent, le gonflement disparaît et il se produit souvent à la face une desquamation furfuracée qui dure quelques jours.

Au même ordre de faits appartiennent, les 2 cas suivants :

1^{er} cas : L..., Marcelle, soignée au dispensaire A Fournier pour accidents primaire et secondaires, après avoir reçu une première série sans réaction, voit le soir même de la 7^e injection d'une 2^e série de novarsénobenzol, c'est-à-dire un mois après la 1^{re} injection, se produire un œdème des paupières, des chevilles et des mains sans qu'il y ait albuminurie.

2^e cas : M... Denise, 37 ans, soignée également au dispensaire A. Fournier est atteinte, le soir même de la 10^e injection d'une série de novarsénobenzol d'un œdème de la face et des avant-bras avec léger érythème un peu prurigineux sans albuminurie.

Quelquefois, l'œdème présente une localisation anormale. Sutton observa dans 2 cas un gonflement sous-cutané particulier apparaissant dans la région lombaire, 48 heures après l'injection de Salvarsan.

Dans les deux cas, il s'agissait d'une tuméfaction de forme ovoïde, mesurant 4 à 10 centimètres et dont le grand axe était parallèle à la colonne. La hauteur de ce gonflement était de 2 centimètres. Ces œdèmes apparurent soudainement, atteignirent leur maximum en 5 à 6 heures; ils étaient douloureux, sensibles au toucher,

non fluctuants et s'accompagnaient d'une température variant de 38° à 38°5. Ils disparurent en 5 ou 6 jours sans laisser de traces. Dans les 2 cas, ils étaient éloignés de 30 centimètres du lieu de l'injection et n'avaient avec lui aucune relation.

Sutton les considère comme de l'urticaire géante.

L'œdème est donc un des symptômes les plus fréquents de l'intoxication par les arsénobenzènes ; il peut ainsi exister à l'état isolé et nous avons vu également qu'il faisait fréquemment partie du tableau clinique des érythèmes et surtout des érythrodermies, dont il est un des caractères essentiels.

II. — Eruptions purpuriques.

Au degré le plus faible, on observe, comme Grenet « assez souvent de petites hémorragies gingivales ou de petites hémoptysies chez des malades ayant une lésion tuberculeuse jusque-là latente ».

A un degré plus élevé, se font des hémorragies cutanées. Milian a observé une fois chez un tabétique cachectique quelques taches violacées hémorragiques aux coudes et aux points de frottement, dans les jours qui suivaient l'injection quand celle-ci avait été mal supportée. Une autre fois, chez un malade porteur d'une éruption secondaire à qui il avait injecté 0 gr. 45 de Néosalvarsan, puis 0 gr. 40, il vit survenir, 3 jours après la dernière piqûre, accompagnées de douleurs lombaires et d'une fièvre oscillant entre 38° et 39°9, des taches pur-

puriques des jambes et des bras qui disparurent en quelques jours.

Brauer injecte à un syphilitique primaire 0 gr. 2 de Salvarsan acide et voit apparaître le lendemain de nombreuses pétéchie de la grandeur d'une tête d'épingle. Ces pétéchie disparurent en 7 jours, bien que l'on ait continué à faire 3 injections de 606 à 0 gr. 15.

Ce purpura semble se porter avec prédilection vers les membres inférieurs. C'est parfois d'ailleurs sa seule localisation; c'est ainsi qu'un malade de Guénot (obs. 710, p. 195), malade âgé de 70 ans, obèse, et ayant 0 gr. 20 d'albumine, fait, 2 jours après une injection de 0 gr. 30 de 606, une poussée assez forte de purpura aux membres inférieurs; un autre de ses malades (obs. 207, p. 230) à qui avaient été injectés à deux reprises différentes 0 gr. 40 de Salvarsan, fit 5 jours après quelques taches de purpura sur les jambes, disparaissant en 4 jours malgré une 3^e piqûre de 0 gr. 50.

Une malade du dispensaire Alfred Fournier voit apparaître le jour de sa 13^e piqûre de novarsénobenzol à 0 gr. 75 (dose totale : 8 gr. 30) un petit érythème purpurique des membres inférieurs qui avait disparu 13 jours après.

Parfois ce purpura revêt l'aspect clinique du *purpura rhumatoïde*.

Un malade de Guénot (obs. 749, p. 197), syphilitique primaire, ayant reçu 4 injections de 606 (0,30, 0,40, 0,40, 0,40) se plaint, 4 jours après sa dernière injection de douleurs rhumatoïdes dans les articulations des membres inférieurs, et quelques jours après apparaît un

purpura des membres inférieurs, avec léger œdème des malléoles, sans albuminurie, qui guérit en quelques jours.

Brauer signale également chez un syphilitique tertiaire à qui on avait fait 0 gr. 45 de Salvarsan intra-fessier, l'apparition d'un purpura rhumatoïde, consistant en un exanthème hémorragique composé d'efflorescences de la grandeur d'une tête d'épingle à une lentille, disséminées sur tout le corps, mais surtout sur les jambes, avec coexistence de douleurs articulaires multiples. Sur les jambes existaient des nodosités atteignant jusqu'à la grosseur d'un œuf de pigeon, dures, inflammatoires et ne se distinguant en rien de l'érythème noueux. Cette éruption guérit en 6 jours.

Enfin le purpura peut se montrer sous une forme beaucoup plus grave, rappelant de très près ce que l'on décrit ordinairement sous le nom de purpura infectieux, à évolution mortelle.

Tels sont 2 des 3 cas signalés par Lerédde et dont un a été l'objet d'une communication de Labbé et Langlois. Il s'agit d'une malade, qui, alors qu'une série antérieure de novarsénobenzol avait été à peu près supportée, fit à chacune des injections d'une 2^e série (suivant d'ailleurs de près la première) des hémorragies gingivales et nasales et finalement quelques taches ecchymotiques sur les membres et des pétéchiies sur une épaule.

Malgré tous les efforts de la thérapeutique, les hémorragies continuèrent, la fièvre s'éleva et la malade mourut dans le coma, 3 semaines après l'apparition des premières taches purpuriques.

L'examen hématique, pratiqué à plusieurs reprises, y a montré à la fois les caractères de l'état purpurique et de l'état hémophilique; irrétractilité du caillot, lenteur progressive de la coagulation, sédimentation et prolongation du saignement provoqué.

L'hypertrophie hépatique, l'évolution fortement fébrile complétaient la ressemblance avec les purpura infectieux.

Ainsi donc nous voyons que l'on peut, à la suite des injections d'arsénobenzènes, observer les aspects les plus divers d'éruptions purpuriques apparaissant après une ou plusieurs injections, d'évolution bénigne; disparaissant en quelques jours, malgré la prolongation du traitement ou au contraire d'évolution grave et même mortelle, s'accentuant lors des piqûres successives.

Labbé et Langlois, insistent, dans ce dernier cas sur la grande importance des hémorragies des muqueuses survenant au cours d'un traitement arsénobenzénique; « elles représentent un signal d'alarme devant lequel il sera prudent de cesser immédiatement et définitivement le traitement. Si, dans certains cas, les accidents peuvent en effet, malgré la répétition des injections, rester limités à des hémorragies gingivales, ils peuvent aussi, après deux avertissements, malgré la diminution des doses médicamenteuses, prendre brusquement un caractère de gravité extrême. »

Les malades qui ont déjà fait du purpura lors d'un traitement antérieur et à qui l'on recommence à injecter un arsénobenzène, semblent, tout au moins dans certains cas, prédisposés à refaire des phénomènes purpuriques.

A l'appui de ce fait, citons l'observation personnelle suivante :

Observation VI (personnelle).

L..., Louise, 40 ans. Syphilis en 1908, a eu 1^{re} série de novars., en Novembre 1918 Janvier 1919; 20 jours après, on recommence une série.

On fait successivement 0 gr. 45, le 12 Février 1919; 0 gr. 60, le 22 Février; 0 gr. 60, le 1^{er} Mars; 0 gr. 60, le 8 Mars; 0 gr. 60, le 15 Mars; 0 gr. 60, le 23 Mars.

Le 24, la malade remarque sur la langue un petit point noir et ses gencives saignent.

Le 25, elle ne se plaint de rien.

Le 27, la malade remarque :

1^o De nombreuses taches sur la langue et à la face interne des joues.

2^o Des taches ecchymotiques sur les membres et sur le corps.

A l'examen, on note :

1^o Des taches ecchymotiques : au niveau des genoux, du flanc droit et du flanc gauche, des avant-bras, des bras et de la face dorsale des mains.

2^o Des lésions buccales : a) Sur la langue : des papules noirâtres sur la face dorsale, les bords et la pointe de la langue. b) Sur la face interne de la joue : lésions analogues. c) Sur la voûte palatine et le voile : piqueté hémorragique.

La malade a eu ses règles le 24, date à laquelle elles devaient se produire normalement, mais elles ont été beaucoup plus abondantes qu'à l'ordinaire; elles ont duré 4 jours alors qu'habituellement elles ne durent qu'un jour ou 2.

En Janvier 1920, on la remet au novarsénobenzol. Elle reçoit ainsi successivement : 0 gr. 30, le 20 Janvier 1920; 0 gr. 15, le 25 Janvier; 0 gr. 10, le 28 Janvier; 0 gr. 15, le 1^{er} Février.

Aussitôt après l'injection (vers 11 h. 30) se produisent des nausées, des vomissements, des frissons, de la céphalée.

A 13 heures, hémorragies gingivales abondantes. Vers 15 heures, métrorrhagies qui ont reparu dans la nuit.

Taches purpuriques assez rares, mais dispersées sur tout le corps de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille.

Quelques points purpuriques au niveau de certaines pointes de feu qui ont été faites sur son genou droit.

Dans la nuit, apparition de 2 taches purpuriques sur la muqueuse de la face interne des joues et d'une tache de même nature sur la pointe de la langue.

3 Février 1920. Au matin, amélioration notable. Les taches cutanées sont en voie de décroissance. Les taches buccales ont disparu. Plus d'hémorragies gingivales.

Mais les métrorrhagies persistent : la malade n'était plus réglée depuis la dernière éruption de purpura, ne sait si ces pertes correspondent aux règles normales. Elle a perdu quelques gouttes de sang seulement il y a 3 semaines.

Examen du sang : Globules rouges, 5.440.000. Globules blancs, 6.200. Grands monos, 20 p. 100; lymphocytes, 15, 2 p. 100; polynucléaires neutro, 63, 8 p. 100; éosinophiles, 1 p. 100.

Coagulation du sang en tube capillaire : entre 10 et 12 secondes.

4 Février : Les taches purpuriques s'effacent progressivement.

III. — Eruptions vésiculeuses et bulleuses.

1° — Eruptions vésiculeuses.

Ces éruptions vésiculeuses se manifestent sous deux formes : herpès et zona.

A. — Herpès.

L'herpès n'est pas exceptionnel à la suite d'injections d'arsénobenzènes.

Bien qu'il ne soit pas aussi fréquent que les éruptions érythémateuses, les auteurs en ont signalé maintes fois l'existence sans toutefois, le plus souvent, donner des détails sur les cas qu'ils ont observés.

C'est ainsi que Watanabe et Fujitani ont observé de l'herpès labial à côté d'exanthèmes urticariens, scarlatinoïdes ou morbilliformes et que Bettmann vit fréquemment survenir l'herpès après le Salvarsan.

Il peut survenir à n'importe quelle injection, parfois dès la première [(Voss, Guénot, obs. 807, obs. 512, obs. 442), Nonell]; parfois après plusieurs injections (Lévy-Bing et Durœux à la 2^e injection).

Sa localisation est très variable.

Pour Werther et Bettmann, les poussées d'herpès après Salvarsan se produiraient le plus souvent au visage ou aux organes génitaux. Queyrat note sa fréquence au niveau des joues.

Lévy-Bing et Durœux ont observé une éruption d'herpès en larges placards couvrant toute la lèvre supérieure, la lèvre inférieure empiétant sur le menton et la joue gauche, avec quelques vésicules jusque sur la langue et sur les gencives, éruption qui dura environ un mois.

Voss rapporte un cas d'herpès de la langue, des lèvres et de la muqueuse buccale ayant duré 2 jours, et

Guénot (obs. 515) une grosse poussée d'herpès labial, 24 heures après une 1^{re} injection.

Le même auteur relate (obs. 807) un cas d'herpès des paupières; (obs. 512), un herpès du pavillon de l'oreille; (obs. 442), un herpès du gland.

B... Marthe, soignée au dispensaire A. Fournier fait 8 jours après 0 gr. 50 de Salvarsan, une poussée d'herpès de la grande lèvre droite qui dura une dizaine de jours.

S... Louise, malade soignée au même dispensaire, vit survenir 4 jour après 0 gr. 30 de Salvarsan un groupe de vésicules confluentes d'herpès sur la face dorsale de l'index gauche.

Parfois il peut se produire des poussées successives d'herpès. Tel est le cas de Nonell, où 3 jours après une injection de 0 gr. 35 de Salvarsan, se produisit une angine herpétique avec herpès du côté gauche des lèvres et du nez; sept jours après, survint une poussée sur la première articulation phalangienne de l'annulaire gauche.

Ces éruptions herpétiques sont d'évolution généralement rapide et bénigne et aboutissent en peu de jours à la guérison. Elles peuvent parfois s'accompagner de phénomènes fébriles.

Il ne semble pas que l'on s'expose à des récidives en poursuivant le traitement; dans le cas, en effet, où pareille chose a été faite, aucun incident nouveau n'a été signalé.

Avant de passer aux éruptions zostériennes, citons l'observation IV de Kall qui a trait à une éruption vésiculeuse généralisée. Cet auteur injecte à un homme de

25 ans, porteur de syphilides papuleuses, successivement : 0,75 de Néosalvarsan en injection intra-veineuse le 28 Mars; 0,90 le 1^{er} Avril; 1,50 en injection intra-fessière le 4 Avril.

Le 5 Avril, se produit une réaction de Herxheimer, avec céphalée et élévation de la température à 38°3, puis 39°9.

Le 6 Avril, la température monte à 40°9.

Le 7 Avril, la température est encore à 40°. Ce même jour, apparaissent sur tout le tronc et sur les membres des groupes diffus, mal limités de vésicules sur fond légèrement rouge.

Le 19 Avril, l'éruption a presque complètement disparu.

B. — Zonas et éruptions zostériformes.

Le zona et les éruptions zostériformes ayant été signalés dans la syphilis, on pourrait penser que le traitement par les arsénobenzènes n'a rien à voir avec leur apparition chez le syphilitique soumis à ce traitement.

Cependant, de même qu'Hutchinson avait signalé l'existence de zona à la suite de l'usage de l'arsenic à l'intérieur, de même il y a souvent une telle coïncidence entre l'apparition du zona et l'administration des arsénobenzènes, cette coïncidence se reproduit si fréquemment qu'on ne peut s'empêcher d'établir entre ces deux ordres de faits un certain rapport. Brauer avance en outre, que, lorsque l'arsénobenzène a été employé en injections hypodermiques ou intra-musculaires, il a vu

le zona apparaît dans la partie du corps lésée par l'injection, ce qui pour lui est la preuve de la relation étiologique entre l'injection et le zona.

Ces éruptions peuvent survenir après une ou plusieurs injections, en général peu de temps après.

Dans le cas de Ledermann, le zona survint le jour même de l'injection. Chez le malade de Serrano et Sainz de Aja, 14 jours après une seule injection ; 4 jours après dans un cas de Bettmann ; 5-6 jours dans celui de Klingmüller ; 7 jours dans celui de Mucha ; 4 jours dans le 1^{er} cas de Brauer ; 8 jours dans celui d'OEttinger. L. Meyer injecte le 20 Décembre 1911, 0 gr. 30 de Salvarsan intra-veineux, le 27 ; le malade ressent soudain de violentes douleurs dans tous les membres ; le 29, les douleurs disparaissent soudainement et un herpès zoster apparaît sur la moitié droite du visage.

De même, lorsqu'il a été fait plusieurs injections : le lendemain de la 3^e (Guénot, obs. 407), 8 jours après la 3^e (Guénot, obs. 513). Un cas de Zieler, rapporté par OEttinger, concerne un malade chez qui, 8 jours après une 3^e piqûre, survinrent de minimes phénomènes subjectifs (prurit), et le lendemain, 3 placards de zona.

P... Eugénie, 25 ans, malade soignée au dispensaire Alfred Fournier, reçoit 10 injections de galyl à 0 gr. 20 et le jour de la 10^e fait une poussée de zona intercostal. On fait encore 5 injections pour terminer la série, plus tard encore 2 autres cures de galyl sans qu'il y ait le moindre accident.

On signale également dans la littérature, des cas où l'apparition du zona s'est faite plusieurs semaines après

l'administration du Salvarsan ; dans ce cas, les rapports entre le zona et les arsénobenzènes nous semblent bien minimes.

C'est ainsi que Guénot (obs. 440) a vu un zona survenir 25 jours après une 3^e injection de Salvarsan, Stumpke et Bruckmann 23 jours après une 2^e injection, Kannengiesser 3 semaines après une seule injection, Brauer chez son 2^e malade, 3 semaines également après une 2^e injection.

L... 74 ans, soigné au dispensaire A. Fournier, reçoit, du 22 Septembre 1914 au 4 Octobre 1914, 7 injections de novarsénobenzol.

Le 1^{er} Décembre céphalée nocturne, bouffissure du visage et congestion de la joue, traces d'albumine.

Le 4 Décembre soit un mois après la dernière piqûre, zona fessier gauche.

B... Marguerite 35 ans, soignée également au dispensaire A. Fournier, reçoit du 12 Septembre au 12 Octobre, 5 novarsénobenzol le 29 Octobre, névralgie intercostale suivie de zona confluent.

Ainsi en résumé :

Le zona peut survenir peu après une injection d'arsénobenzène ou au contraire après un temps relativement considérable.

Il peut survenir après la première comme aussi après chacune des injections d'une série.

La dose ne semble avoir aucune influence sur sa production.

Il en est de même du sel (on l'observe aussi bien

avec le novarsénobenzol et le galyl qu'avec le 606) et de son mode d'emploi.

Le zona peut apparaître à n'importe quelle région ; on a observé le plus souvent des zonas thoraciques, ophtalmiques, fessiers ; plus rarement des zonas localisés à la main et au bras,

Brauer insiste sur l'importance du lieu de l'injection ; dans les deux cas qu'il a observés, le zona est apparu dans un segment lésé par l'injection ; dans un cas il s'agissait d'un zona thoracique droit apparu dans la région correspondant au lieu de l'injection qui avait été faible, dans la moitié droite de l'espace interscapulaire ; dans l'autre, le zona s'est produit autour du foyer de nécrose consécutif à une injection sous-cutanée dans l'espace interscapulaire gauche.

Ces zonas sont ou non, accompagnés ou précédés de phénomènes douloureux et fébriles.

Ils peuvent parfois revêtir des formes graves et l'on a quelques observations de zonas gangréneux.

C'est ainsi que Ledermann rapporte un cas, où le jour de l'injection, 4 travers de doigt au-dessous du lieu de l'injection se produisit un herpès zoster typique avec deux groupes de vésicules qui aboutirent en peu de jours à la nécrose. Cette nécrose n'était pas encore guérie au bout de 6 semaines.

OEttinger a observé un cas de nécrose importante sur le territoire de l'ophtalmique. Le lendemain d'une injection de 0,4 de Salvarsan fit une éruption vésiculeuse du visage avec violentes douleurs frontales, sensation de brûlures et œdème de toute la moitié gauche de la face

surtout marqué aux paupières; il existait des foyers gangréneux sur le sourcil gauche, la paupière supérieure gauche et la moitié gauche du nez. Il fallut plus d'un mois, pour que l'éruption disparût complètement et que les ulcérations fussent guéries laissant à leur place des cicatrices.

Comment se comportent de tels malades devant une prolongation du traitement ou devant un traitement arsénobenzénique ultérieur?

Le malade de Serrano et Sainz de Aja, qui 14 jours après une injection de 0 gr. 30, de Salvarsan, avait fait un herpès zoster typique de la fesse, vit se développer un zona ophtalmique lorsque, un mois plus tard, on fit une nouvelle injection.

Mais ce n'est pas là ce qui arrive couramment. En général le traitement peut être continué ou repris sans inconvénient sans qu'on ait à craindre de récidives.

Ainsi dans les 2 observations de Guénot : un malade qui avait fait un zona intercostal, reçut un peu plus tard 0 gr. 50 de Salvarsan sans réaction (Obs. 440); un autre malade qui avait eu, à la suite de 3 injections de Salvarsan, un zona crural, puis un zona intercostal; put recevoir, sans aucun inconvénient peu de temps après 2 injections de 0 gr. 50 (Obs. 513):

P... Eugénie, malade du dispensaire A. Fournier qui avait vu survenir un zona intercostal après 10 injections de galy, continua sa série de galy, reçut 5 nouvelles injections, plus tard encore 2 autres séries de galy; sans que, réapparut une nouvelle éruption zostérienne.

B... Marguerite, soignée au même dispensaire et ayant présenté un zona intercostal après 5 injections de Néosalvarsan, ne présenta aucune manifestation, lorsque 2 ans plus tard on lui fit du luargol.

Ci-joint 3 observations personnelles de zonas survenant à l'occasion d'un traitement par le novarsénobenzol.

Observation VII.

L... Germaine, 27 ans, syphilis il y a 2 ans, entre salle Alibert pour points d'ostéite du tibia gauche et du fémur gauche, on lui fait un traitement mixte : cyanure et novarsénobenzol.

18 Décembre 1919, 0 gr. 30 novarsénobenzol; 24 Décembre 1919, 0 gr. 45; 30 Décembre 1919, 0 gr. 60; 6 Janvier 1920, 0 gr. 60.

7 Janvier 1920 : Ressent des brûlures dans la région thoracique gauche.

9 Janvier 1920 : Apparition de 3 placards érythémateux le long des 4^e et 5^e espaces intercostaux gauches avec aspect granité, dû à de minuscules vésicules.

Le 15 Janvier 1920, il existe plusieurs taches érythémato-vésiculeuses tout le long de ces 2 espaces : dans le dos, près de la colonne vertébrale 2 petits placards avec chacun 3 à 4 vésiculettes; sur la ligne axillaire postérieure quelques vésicules; plus en avant, jusqu'au sein, large placard allongé transversalement avec nombreuses vésicules; un placard avec quelques vésicules sur la face interne du sein gauche, deux placards composés également de quelques vésicules entre le sein et la ligne médiane.

Les douleurs sont très violentes : ce sont de véritables brûlures. La malade sort le 25 Janvier; l'éruption est presque effacée; les douleurs sont encore assez marquées.

Observation VIII.

F... Barbara, 30 ans, a eu en Novembre 1915, un chancre de la commissure labiale droite avec adénopathie sous-maxillaire, commence en Novembre 1919 une série de novarsénobenzol et reçoit successivement : Le 12 Novembre 1919, 0 gr. 15; le 19 Novembre 1919, 0 gr. 30; le 26 Novembre 1919, 0 gr. 45; le 2 Décembre 1919, 0 gr. 60.

Le lendemain soir de la 3^e injection (27 Novembre), la malade ressentit des démangeaisons et des brûlures dans le dos. Il y avait à ce moment, dit-elle, un petit bouton. Les autres seraient venus le lendemain.

Le 2 Décembre, on peut voir sur la moitié gauche du dos 3 petits placards érythémateux, situés sur une ligne oblique en bas et en dehors, répondant à peu près au 8^e espace intercostal gauche. De ces 3 placards, un est situé près de la colonne vertébrale; les 2 autres, plus externes, sont placés au-dessous et en dehors de la pointe de l'omoplate. Ces placards érythémateux, rosés, légèrement surélevés, donnent à la palpation une sensation d'infiltration.

Leurs dimensions varient de celles d'une pièce de 0 fr. 50 à celles d'une pièce de 1 franc, le placard le plus interne, irrégulier, est allongé dans le sens de l'espace intercostal sous-jacent.

Sur le fond rosé du placard, se voient de petits éléments papuleux plus rouges que le reste, gros comme des têtes d'épingle, parfois coiffés de croûtelles jaunâtres, parfois d'une vésicule, parfois seulement érodés, parfois sans aucun élément surajouté.

La malade se plaint d'une sensation de brûlure notable et de démangeaisons.

Cette malade a depuis lors été perdue de vue et nous n'avons pu savoir qu'elle avait été l'évolution de son zona.

Observation IX.

B... Jeanne, 48 ans. En Janvier 1919, paralysies oculaires et faciales, perte de la mémoire. Troubles psychiques (Σ en 1902). Reçoit alors 3 séries de novarsénobenzol. La 3^e série est commencée le 3 Décembre 1919; on fait ce jour-là 0 gr. 30 de novarsénobenzol et le 9 Décembre 1919, 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Le 11 Décembre 1919, zona ophtalmique, quelques placards rouges avec semis de vésicules, dont un sur la paupière supérieure et 2 sur la moitié gauche du front; on décide cependant de continuer le traitement.

Le 16 Décembre, 0 gr. 30 novarsénobenzol; le 23 Décembre, 0 gr. 30; le 26 Décembre, le zona a disparu. Grand amaigrissement.

On fait encore en Janvier-Février 1920, 5 autres injections de novarsénobenzol, sans aucune réaction consécutive.

Les éruptions zostériennes semblent donc dépourvues de toute gravité et il semble qu'elles ne sont en rien une contre-indication à une prolongation du traitement. Cependant nous avons vu dans un cas [Thibaut et Schulmann (Obs. III), un zona survenu à la fin d'un traitement mixte (cyanure-novarsénobenzol] être suivi, 10 jours après, d'une éruption urticarienne à éléments géants, puis d'une érythrodermie exfoliante eczématoïde qui dura 2 mois.

2^e Eruptions Bulleuses.

On peut observer des soulèvements épidermiques plus importants que les précédents : ce sont des bulles.

Celles-ci se montrent parfois comme épiphénomène

au cours d'une érythrodermie exfoliante (Obs. de Blum, rapportée plus haut), ou peuvent la précéder (Cas de Parounagian), réalisant alors le type du pemphigus foliacé de Cazenave.

Elles peuvent, dans quelques cas, très rares il est vrai, constituer l'élément essentiel de l'éruption.

C'est ainsi que Hudelo, Monlaur et Bodineau, ayant mis au traitement néo-salvarsanique une malade porteuse de syphilides tuberculo-croûteuses et de stomatite mercurielle, virent apparaître, dès la 4^e injection, une éruption pemphigoïde généralisée, éruption caractérisée par des bulles volumineuses à contenu clair, reposant à la fois sur peau saine et sur des lésions syphilitiques en voie de cicatrisation. Il semble qu'on puisse éliminer ici l'intoxication mercurielle, la stomatite préexistante ayant été elle-même améliorée par le Néosalvarsan.

Les mêmes auteurs, ayant injecté à une femme syphilitique secondaire, 0 gr. 30 de Néosalvarsan, puis 0 gr. 45 à 2 jours d'intervalles, virent deux jours plus tard se développer une éruption bulleuse à petits éléments sur les avant-bras. Ils purent continuer le traitement, faire 2 injections nouvelles, sans réaction importante.

Enfin Béchet rapporte un cas dans lequel 36 heures après la 3^e injection de 0 gr. 60 d'arsénobenzol (injections données à une semaine d'intervalle), survint une éruption bulleuse grave, atteignant même la muqueuse buccale.

Quelques-unes des bulles étaient très étendues, certaines mesurant même un pouce de diamètre. Cette éruption guérit en 3 ou 4 semaines.

IV. — Eruptions pustuleuses.

Nous avons déjà dit que l'on peut voir apparaître, venant compliquer les érythrodermies, des pyodermites de types divers. Ce ne sont pas là des faits que l'on puisse mettre sur le compte des arsénobenzènes, car on les observe fréquemment dans toutes les érythrodermies, quelle qu'en soit la cause.

On a également décrit des éruptions pustuleuses survenant comme phénomène principal, à la suite d'une cure arsénobenzénique.

Ainsi, P. Blum rapporte l'histoire d'une malade qui, à la suite de 2 séries d'injections intra-veineuses d'arsénobenzol, fit des poussées de furonculose des 2 fesses. Le mari qui avait reçu également 2 séries de novarsénobenzol fut atteint depuis sa 2^e série de furoncles récidivants, comme sa femme.

Ces faits, cependant, ne nous semblent pas suffisants pour admettre des éruptions pustuleuses consécutives à l'arsénobenzol. Il semble plutôt qu'il ne s'agisse que d'épiphénomènes accidentels.

V. — Pigmentations.

Les pigmentations survenant à l'occasion de l'administration d'un arsénobenzène ont été observées à plusieurs reprises.

Sicard et Roger constatent que chez les malades dont ils rapportent l'histoire la mélanodermie s'est

montrée très rare; un seul de ces malades a montré une légère pigmentation de la face.

Pour Nicolas et Moutot, une pigmentation très marquée et longtemps persistante a paru souvent imputable à l'arsénothérapie et peut-être plus fréquemment au galyl.

Kono et Ijiri ont chacun de leur côté apporté leur contribution à cette étude des mélanoses arsénobenzéniques.

Sambuc, Grön, Latham, Goldenberg et Chargin, Thibierge et Mercier, ont apporté des observations de lésions pigmentaires de l'arsénobenzothérapie.

Ces pigmentations ne sont presque jamais un phénomène primitif. Elles sont secondaires à une éruption préexistante, se montrent pendant le cours de son évolution, parfois passagèrement (obs. de Latham), parfois au contraire de façon beaucoup plus persistante : elles subsistent alors comme séquelles durables.

Le début se fait en général de manière insidieuse, le plus souvent à l'insu du malade, car le pigment se montre peu à peu au cours d'une éruption dont il ne modifie l'aspect que progressivement.

Une fois qu'elles ont atteint le maximum de leur intensité, les pigmentations peuvent se présenter, soit sous forme de coloration brunâtre ou noirâtre, couvrant de larges surfaces, ou même pouvant être généralisées : ce sont les mélanodermies; soit sous une forme de taches pigmentaires.

1° *Mélanodermies généralisées.* — Ce ne sont là à proprement parler que des séquelles des érythrodermies

comme nous l'avons signalé à ce chapitre. L'observation de Grön nous en montre un bel exemple.

C'est au même ordre de faits qu'appartient G... Augustine, 46 ans, soignée au dispensaire A. Fournier, qui après une série de 6 Néosalvarsans fit une érythrodermie prurigineuse se terminant par une desquamation furfuracée et laissant des reliquats pigmentaires.

Les mélanodermies diffuses primitives de l'arsénisme n'ont pas été observées au cours du traitement arsénobenzénique; faut-il en excepter toutefois le cas de Sambuc?

Cet auteur relate le cas suivant : un Indo-Chinois reçoit chaque semaine une injection de Néosalvarsan (0,45, 0,60, 0,45, 0,75, 0,75, 0,75); chaque injection fut suivie d'une réaction fébrile assez marquée. Quelques jours avant la dernière piqure, apparut sur le tronc et les membres, une éruption de taches rouges, serrées, de petites dimensions, non prurigineuses. Peu de temps après, le malade était porteur d'une mélanodermie généralisée apparue progressivement.

L'ensemble du corps présentait une coloration bronzée sur laquelle se voyait un semis de petites papules de la dimension d'une lentille, et de coloration noirâtre. Une fine desquamation se montrait aux lèvres, sur la face d'extension des membres et à la partie supérieure du dos.

2° *Taches pigmentaires.* — Tout autres sont les taches pigmentaires. Certes, même dans ces cas, il s'agit de pigmentations secondaires à des lésions érythémateuses mais lésions érythémateuses qui ont une évolution pig-

mentaire très spéciale, la pigmentation survenant de façon très précoce, étant presque contemporaine de l'érythème, ce qui les différencie des érythèmes ordinaires.

Goldenberg et Chargin relatent l'histoire d'un homme qui reçut 20 injections d'arsphénamine à intervalles de 2 à 3 semaines. Les 16 premières injections avaient été parfaitement supportées. 6 à 8 heures après la 17^e, se montra une éruption érythémateuse avec prurit, se composant de taches nombreuses disséminées sur tout le corps et variant des dimensions d'une lentille à celles d'une pièce de 25 cents. En 2 à 3 jours, l'érythème disparut graduellement, laissant une pigmentation foncée à la place des taches érythémateuses du début. 3 injections consécutives furent suivies, chaque fois, d'éruptions aiguës semblables, caractérisées par une recrudescence des phénomènes, érythème et pigmentation, au niveau des taches anciennes, et l'apparition de nouveaux foyers. Il n'y avait pas de pigmentation généralisée de la peau.

Les auteurs font remarquer qu'alors que la première poussée apparut 6 à 8 heures après l'injection, l'intervalle parut dans les suivantes, être abrégé de 3 ou 4 heures.

L'éruption était spécialement marquée sur les fesses, et le sillon inter-fessier, où les éléments confluaient presque, comme d'ailleurs en quelques autres points.

Le malade dont nous allons maintenant rapporter l'histoire, se rattache au même ordre de faits.

Observation X (*personnelle*).

Le jeune M..., Robert, âgé de 49 ans, avait déjà, en Sept.-Oct. 1918 subi un 1^{er} traitement mixte (15 cyanures et 1 gr. 80 de novars.) alors qu'il était porteur d'un chancre et de plaques muqueuses.

Ce traitement avait été parfaitement supporté.

Repris dans la suite par les obligations militaires, il se soigna régulièrement par des pilules mercurielles, quinze jours par mois.

Il revint dans le service en *Juillet 1919*, dans le but de refaire un nouveau traitement mixte, arséno-mercuriel. Il ne présentait à ce moment aucun accident cutané, ni viscéral.

On lui fit 3 cyanures, puis 0 gr. 45 de Novars. Billon ; alors que le 1^{er} traitement, l'année précédente, avait été parfaitement supporté, il eut cette fois, le soir même, une réaction violente : fièvre, céphalée, vomissements et éruption polymorphe généralisée érythémato-papuleuse. Cette éruption s'atténua les jours suivants ; on lui injecta de nouveau 3 cyanures, et 9 jours après la 1^{re} piqûre de novars. ; on lui en fit une 2^e de 0 gr. 60, à la suite de laquelle il eut encore une réaction, mais beaucoup plus légère que la précédente.

Il reçut encore une injection de cyanure, puis disparut.

Il revint dans le service le 9 Octobre 1919, le corps entièrement tacheté de macules hyperchromiques.

Ces macules étaient, pour la plupart de teinte légèrement brunâtre, café brûlé, quelques-unes à peine plus foncées que la peau environnante, d'autres au contraire brun foncé ou même gris noirâtre. Leurs dimensions étaient variables depuis une lentille jusqu'aux dimensions d'une pièce de 2 francs, leur forme régulière, ovale ou allongée, à contours régulièrement arrondis, à limites peu précises, se confondant insensiblement avec la peau saine.

Bien que ces taches fussent disséminées un peu sur tout le

corps, elles étaient peu abondantes dans le dos, aux lombes, sur la partie antérieure du thorax et du cou, manquaient même à la face et sur une grande partie des membres supérieurs, et prédominaient surtout sur la face antéro-interne des bras, la face antérieure de l'épaule, les flancs, la moitié supéro-externe des fesses et le triangle de Scarpa alors que plus bas et se prolongeant insensiblement avec les taches, un lisvdo très accusé dessinait sur les cuisses son réseau violacé.

On pouvait noter en outre des lésions de grattage du scrotum et des plis sous-fessiers avec pyodermites.

Il existait quelques ganglions inguinaux bilatéraux du volume d'un petit pois à celui d'un haricot, quelques ganglions occipitaux, pas de ganglions épitrochléens.

Aucun signe de Σ cutanée, muqueuse ou viscérale.

L'examen somatique n'a pu que nous montrer l'intégrité des différents appareils, nerveux, pulmonaire, circulatoire. L'urine ne présentait ni sucre, ni albumine. La T. A. était de 19.9 au Pachon. Peut-être y avait-il une ébauche, de ligne blanche, mais sans aucune netteté.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et personnels.

M..., fut remis au traitement; il reçut 2 cyanures, puis 0 gr. 15 de novars., le 12 Octobre.

Le soir même, il fut pris de courbature générale avec céphalée, fièvre, asthénie, sensation de vide à l'épigastre avec un peu de diarrhée, mais sans nausées.

Il se fit en même temps une nouvelle poussée congestive, poussée qui se produisit principalement au niveau des taches déjà existantes. Les taches étaient agrandies, plus foncées, à bords plus nets, et tout autour s'étendait une aréole érythémateuse, très mince, presque imperceptible en certains points, pouvant atteindre 1 centimètre en d'autres.

Entre ces macules anciennes étaient apparues de nouvelles taches rosées, notamment sur le triangle de Scarpa du côté droit, sur les flancs, sur les avant-bras et les bras, points où

les taches déjà existantes avaient une coloration beaucoup plus foncée qu'auparavant.

Sur la face postérieure des coudes et de la moitié supérieure des avant-bras s'étendait une plaque érythémateuse, rose vif, à contours diffus.

Cette poussée éruptive s'accompagnait de démangeaisons très vives et généralisées.

Le 13 au soir, aggravation du prurit avec fièvre et insomnie le lendemain matin l'éruption dans le même état que la veille.

Mais bientôt elle va s'atténuer.

Le 15, les taches avaient déjà diminué d'intensité, leurs contours devenaient plus flous.

Le 17, les contours étaient de moins en moins nets; la bordure érythémateuse commençait à s'estomper de plus en plus et ne se percevait plus que difficilement.

A ce moment, le malade disparut, repris par les nécessités du service et il ne nous a plus été possible de le revoir.

Thibierge et Mercier décrivent une autre forme de taches pigmentaires, se rapprochant des taches érythémato-pigmentées de l'antipyrine.

Il s'agit d'une femme qui faisant une 2^e série de novarsénobenzol, vit apparaître à la suite de la 1^{re} injection (0 gr. 45) une tache rouge, prenant bientôt une coloration brune assez foncée, coloration à peu près uniforme à la partie centrale, et moins accusée à la périphérie, des dimensions d'une pièce de 50 centimes.

2 mois 1/2 après, on lui réinjecte 0 gr. 30 de novarsénobenzol. Dès l'après-midi, apparaît une réaction au niveau de la tache, qui devient plus large (dimensions d'une pièce de 2 fr.) et prend une coloration rouge

foncé. De plus, se montrent 2 autres taches de même coloration, plus petites, au-dessous de la première.

On lui fait 2 autres injections (0 gr. 30 et 0 gr. 45) espacées chacune de 8 jours. A chaque injection, réapparition des mêmes phénomènes : aréole érythémateuse autour des anciennes taches, dont la coloration devient plus foncée, apparition de nouvelles taches, plus petites.

Cette malade que nous avons revue dans le service conservait encore un an après ces taches pigmentées.

D'après les quelques observations que nous venons de relater, il semble donc que les malades, porteurs de pigmentations survenues au cours de l'arsénobenzothérapie, soient sensibilisés envers ces médicaments dont une injection nouvelle détermine une recrudescence des manifestations cutanées.

VI. — Kératodermies.

Elles semblent être des complications tout à fait exceptionnelles du traitement arsénobenzénique.

Sicard et Roger, rapportent dans leur observation II un début de kératodermie plantaire chez un érythrodermique qui avait reçu hebdomadairement 4 injections de 1 gr. 60 à 1 gr. 80 de Néosalvarsan. Chez 3 paralytiques généraux à qui on avait injecté chaque jour 0 gr. 15 à 0 gr. 30 de néosalvarsan jusqu'à la dose totale de 11 à 12 grammes, les mêmes auteurs ont observé, coïncidant avec d'autres manifestations cutanées (prurit,

érythèmes, troubles trophiques des ongles, chute des cheveux) de la kératodermie plantaire.

Brodfield signale la possibilité de kératoses au cours du traitement salvarsanique.

Philip a décrit à la suite d'une dermatite exfoliante avec desquamation marquée des paumes des mains et des plantes des pieds, un épaissement de l'épiderme corné de ces régions avec sécheresse et perte de l'élasticité, aboutissant à la formation de kératoses brunes, verruqueuses, spécialement marquées sur les pouces et les petits doigts. L'auteur insiste sur ce fait que ces kératoses sont apparues après la terminaison de la desquamation et en fait des kératodermies arsénicales.

Wechselmann conteste cette opinion; il considère ces kératoses comme le résultat habituel de la desquamation et totalement différentes des kératoses dures, élastiques, produites par l'arsenic.

Ainsi donc, nous n'avons pu trouver sur ces kératodermies que des descriptions exceptionnelles et même contestables.

Arsénobenzènes et Cancer arsénical.

On sait qu'Hutchinson pensait que l'arsenic favorisait le développement des néoformations malignes, principalement d'épithéliomas. Il a voulu attirer l'attention, sans d'ailleurs apporter de faits, sur ce fait que le Salvarsan pouvait préparer le terrain au cancer.

VII. — Prurit.

Nous avons déjà vu que le prurit était un signe de grande importance au cours d'éruptions arsénobenzéniques; son importance est d'autant plus grande que parfois il joue le rôle d'un symptôme annonciateur, d'un véritable signal-symptôme.

Il a pu être également observé à l'état isolé.

Vogel rapporte l'observation d'un prurit violent de la paume des mains et de la plante des pieds, survenu chez une jeune femme de 25 ans à qui il avait injecté 0 gr. 30 de Salvarsan, sans réaction, puis 3 semaines après une nouvelle dose de 0 gr. 30...

Le lendemain, elle ressentit un violent prurit de la paume des mains et de la plante des pieds qui resta exclusivement localisé à ces régions; ce prurit devint, le soir, si intolérable, que le malade s'écorcha en se grattant. Le 3^e jour, le prurit rétrocéda rapidement et disparut bientôt.

Il n'y eut jamais aucune modification objective.

Tel est également le cas suivant dont nous avons trouvé la fiche au dispensaire A. Fournier.

P..., Marie, 40 ans, reçoit de 8 en 8 jours 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75 de Néosalvarsan du 23 Juillet au 27 Août 1914. A la dernière piqûre, elle se plaint d'être depuis 3 jours en proie à un prurit généralisé; aucune éruption. On continue le traitement et on fait une semaine plus tard 0 gr. 75 sans que se produise aucune éruption.

Malgré ce cas favorable, il ne nous semble pas que ce soit là une pratique à suivre; le prurit nous a semblé si

souvent annoncer des érythrodermies graves qu'il nous paraît préférable, devant son apparition, de cesser momentanément le traitement.

VIII. — Action des arsénobenzènes sur les phanères.

Les poils tombent souvent au cours des érythrodermies exfoliantes, ce qui n'est d'ailleurs pas spécial aux érythrodermies arsénobenzéniques; tantôt cette chute ne concerne que les poils, tantôt elle intéresse le système pileux en entier. Aux ongles, on peut trouver des troubles trophiques plus ou moins prononcés qui peuvent aller jusqu'à la chute de l'ongle.

Le premier malade de Sicard et Roger a vu son érythrodermie se compliquer de chute des phanères; le second, de chute des poils seulement. Dans le cas d'Arning, il y a chute des ongles et des poils.

Brauer, dans son observation V, signale la chute des cheveux chez son érythrodermique. Dans l'observation II de Lau, la chute des cheveux et des ongles accompagne l'érythème généralisé exfoliant; il en est de même chez le 2^e malade dont parle Trimble et chez celui que cite Parounagian.

Le malade de notre observation II perdit ses cheveux et l'érythrodermique qui fait le sujet de notre observation IV perdit à la fois ses poils et ses ongles.

Grœn a observé que l'ongle pouvait se détacher soit par son extrémité supérieure qui se sépare alors de la matrice unguéale, soit par son extrémité libre, au

niveau de laquelle il se forme une production hyperkératosique entre l'ongle et le lit. Notre maître, M. Thibierge nous a déclaré avoir remarqué que l'arsénobenzol avait, dans certains cas, sur les phanères, une action inverse : les cheveux de certains malades, après une cure arsénobenzénique poussaient mieux et semblaient plus abondants.

MANIFESTATIONS AU NIVEAU DES MUQUEUSES

Nous avons pu nous apercevoir déjà que les muqueuses participent fréquemment aux processus éruptifs décrits précédemment et que l'énanthème venait alors compliquer l'exanthème. La cavité bucco-pharyngée était alors le plus souvent atteinte. D'autre part, outre les troubles gastro-intestinaux assez fréquents, vomissements, diarrhée que certains auteurs ont considérés comme les manifestations d'un énanthème du tube digestif, on a constaté l'atteinte de la conjonctive et de la muqueuse des voies respiratoires (laryngites avec parfois œdème laryngé; catarrhes trachéo-bronchiques).

Ces énanthèmes peuvent également survenir sans manifestations cutanées. Car, ainsi que le fait remarquer Brauer, qui rapporte en particulier une observation de conjonctivite survenue isolément 5 heures après une injection de Salvarsan, la sensibilité de la peau et des muqueuses envers un même poison n'est pas la même, et de même que l'exanthème iodique peut apparaître sur

un malade sans atteinte des muqueuses, ou que la conjonctivite et que le coryza iodique peuvent exister isolément ou coexister, avec des iodides cutanées, de même pareille éventualité peut se produire dans les éruptions des arsénobenzènes.

COMPARAISON AVEC LES TOXIDERMIES ARSENICALES

Cette étude nous montre donc que les arsénobenzènes peuvent être suivis de toutes sortes de manifestations cutanées dont aucune n'est à proprement parler spécifique.

C'est dire que nous y trouvons à peu près tout ce qui a été décrit comme toxidermies arsenicales, érythèmes sous toutes leurs formes, urticaires, purpuras, herpès, zona, bulles, pustules, œdèmes, prurit, lésions des ongles et des poils.

Pour Brauer, en particulier, ces éruptions ne sont autres que des éruptions arsenicales, qui une fois produites par un arsénobenzène peuvent se reproduire par administration d'un composé arsenical minéral. Et il cite, à l'appui de son opinion, l'observation de Fisischella, dans laquelle un érythème marginé et circoné, apparu avec fortes démangeaisons après 2 injections de Salvarsan, a récidivé lorsque le malade a repris de la liqueur de Fowler.

Nous remarquerons cependant que les mélanoses et

les kératoses sont beaucoup moins fréquentes qu'avec les composés minéraux de l'arsenic. Peut-être cela doit-il être simplement attribué à ce fait que mélanoses et kétéroses sont plutôt signes d'une intoxication arsenicale chronique causée par un traitement prolongé, alors qu'avec les arsénobenzènes les traitements sont en général de bien moins longue durée.

Nous insisterons enfin de nouveau sur la fréquence relativement grande des érythrodermies exfoliantes qui nous ont semblé survenir beaucoup plus fréquemment qu'avec l'arsenic. G. Brouardel, en effet, ne rapporte que quelques cas d'érythèmes généralisés. Pour Rasch cependant, ces érythrodermies généralisées seraient beaucoup plus fréquentes, car, pour lui, il y aurait peut-être lieu de rattacher à l'intoxication arsenicale ces érythrodermies exfoliantes graves qui se rencontrent comme terminaison de plusieurs affections cutanées, telles que l'eczéma, le lichen plan, le psoriasis, affections qui sont souvent traitées par l'arsenic à hautes doses ou à doses prolongées.

Il n'y a donc pas identité absolue entre les toxidermies arsenicales et les toxidermies arsénobenzéniques ainsi que le font remarquer Petges, Gratiot et Cottu; il y a une « intoxication arsénobenzolée », différente de l'intoxication arsenicale, de même qu'il y a une intoxication par les iodures, différente de l'intoxication par l'iode.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'examen des toxidermies arsénobenzéniques nous a montré que schématiquement, on pouvait distinguer, au point de vue évolutif, deux ordres de troubles cutanés :

Lorsque le médicament a été administré une seule fois ou un petit nombre de fois, on a le plus souvent affaire à des manifestations essentiellement bénignes et fugaces : ainsi les érythèmes éphémères, l'herpès le zona.

Lorsqu'au contraire, il en a été donné à des doses nombreuses, répétées, il faut craindre des accidents beaucoup plus tenaces : éruptions purpuriques, mélanoses et surtout érythrodermies.

Le pronostic de la plupart de ces manifestations cutanées est essentiellement bénin. Notons toutefois que les érythèmes banaux, les œdèmes, le prurit et même le zona peuvent précéder une érythrodermie grave. Seul le pronostic de cette dernière forme, en dehors de quelques formes de purpura, doit être réservé. Nous avons déjà vu que la mort pouvait en être l'aboutissant, et que dans les cas où ne se produit pas cette évolution fatale, il faut craindre une évolution traînante, immobilisant le malade pendant de longs mois.

DIAGNOSTIC

Par suite de la grande variété de modalités cliniques que peuvent revêtir les toxidermies arsénobenzéniques, le diagnostic serait à faire avec presque toutes les dermatoses. C'est une œuvre que nous n'aurons pas la prétention de vouloir tenter.

En pratique, d'ailleurs, la question est beaucoup moins complexe, car la connaissance du traitement antérieur facilite singulièrement le diagnostic, l'impose presque.

Toutefois, en raison même de cette quasi-évidence qui porterait plutôt à négliger une investigation toujours nécessaire et à attribuer d'emblée aux arsénobenzènes des accidents où ils n'ont qu'une part indirecte ou nulle, nous voulons insister sur la possibilité de certaines éruptions survenant au cours ou à l'occasion d'un traitement et qu'il importe de ne pas méconnaître. Deux questions doivent se poser :

A) S'agit-il d'une toxidermie?

B) Dans l'affirmative, s'agit-il d'une toxidermie arsénobenzénique?

A. — S'agit-il d'une toxidermie?

Nous envisagerons 3 cas : d'une part, les érythèmes et les érythrodermies ; d'autre part, l'herpès ; enfin, les mélanoses.

I. — Diagnostic des érythèmes et des érythrodermies.

Une première cause d'erreur réside dans la *réaction de Jarisch-Herxheimer*. On sait que cette réaction, quelles que soient les divergences d'explications, est attribuée de façon générale au conflit entre le tréponème et le traitement, arsénobenzénique dans le cas qui nous occupe. Elle consiste dans une recrudescence inflammatoire des lésions syphilitiques sous le coup de fouet du traitement. Cette réaction se manifeste tout particulièrement sur les éruptions secondaires qui réagissent intensément et fréquemment, surtout la roséole.

Les phénomènes débuteut dans les 2 heures qui suivent l'injection ; en même temps qu'apparaît une réaction fébrile, on remarque l'intensité que prennent les éruptions déjà existantes ; leurs éléments deviennent plus grands, plus rouges, plus visibles, parfois même un peu œdémateux ; les roséoles simples deviennent quelquefois confluentes. Parfois l'éruption prend un véritable aspect d'érythème polymorphe.

La durée de ces phénomènes réactionnels est éphémère. Ils disparaissent aussi vite qu'ils sont apparus ; 6 à 8 heures après l'injection, tout est rentré dans l'état normal.

Ces phénomènes vont diminuer, puis disparaître avec la répétition des injections à même dose, ou à dose plus élevée, parallèlement à l'amélioration des signes syphilitiques pour lesquels le malade est en traitement.

Ainsi donc, rapidité d'apparition, 2 heures après l'injection, durée éphémère, amélioration ou disparition par continuation du traitement, tous ces phénomènes se passant au niveau d'éléments d'une éruption déjà existante, tels sont les caractères essentiels de la réaction de Herxheimer. Dans ces cas typiques, la distinction est facile; il n'en est pas de même lorsque, l'éruption n'ayant encore paru, mais étant sur le point de se produire, elle se produit du fait du traitement, ou bien lorsqu'il y a réveil d'éruption latente; les cas les plus nets en sont fournis par l'apparition de la roséole du visage qui ne se voit jamais à l'état normal. On comprend combien, dans les cas limites, le diagnostic peut être difficile, d'autant plus que, nous l'avons vu, certaines éruptions érythémateuses ont une apparition précoce et ne se reproduisent pas par continuation du traitement.

Une deuxième cause d'erreur réside dans la confusion avec une fièvre éruptive, soit qu'une fièvre éruptive existant réellement passe inaperçue, les phénomènes étant rattachés au traitement arsénobenzénique, soit au contraire que le tableau clinique de la toxidermie reproduise à un tel point celui d'une fièvre éruptive que l'on hésite avant de rattacher ces manifestations aux arsénobenzènes.

Milian a insisté sur l'apparition, au cours d'un traite-

ment de *rubéoles* que l'on aurait tendance à considérer comme éruptions arsénobenzéniques. Il a, pour sa part, observé « 2 érythèmes qui avaient tous les caractères de la rubéole; début brusque, durée de la maladie (6 à 8 jours), durée de l'éruption (4 à 5 jours) qui est plus marquée d'abord au visage, puis s'étend ensuite sur le corps et les membres, légèrement ou nullement prurigineuse, morbilliforme par places, scarlatiniforme en d'autres, avec énanthème discret (rougeur pharyngée, conjonctives injectées, langue saburrale), énanthème apparaissant légèrement après l'exanthème, avec enfin, signe capital et caractéristique, la tuméfaction ganglionnaire ».

Le malade qui fait le sujet de l'observation I de Thibierge, a au début pu faire penser à une *fièvre typhoïde* (quelques taches rosées), puis plus tard à un début de *variole*.

Un malade de Frühwald (obs. III) donna l'impression d'un *typhus exanthématique*.

Mais c'est souvent la *scarlatine* que peuvent simuler certaines éruptions. Il est vrai que ces éruptions ne présentent pas en général de maximum au niveau des plis de flexion, et que lorsqu'elles desquament, leur desquamation commence alors que l'érythème n'a pas encore disparu. Toutefois, dans certains cas, la ressemblance était telle que, par précaution, Frühwald isola son malade (obs. I), Ravaut envoya le sien à Claude Bernard (obs. VIII). Un malade de Guénot simulait à tel point la scarlatine « que c'est surtout l'absence de contagion et ce fait que le malade était depuis 15 jours

à l'hôpital quand se déclara l'éruption qui nous fit éloigner le diagnostic ».

II. — *L'herpès* par sa situation fréquente sur les muqueuses buccales et génitales peut être cause d'erreurs de diagnostic. Bettmann a insisté sur l'importance pratique qu'il y a à connaître ces faits afin d'éviter de les confondre avec des manifestations syphilitiques.

III. — *Le diagnostic des mélanoses* s'impose quand il s'agit d'une mélanodermie généralisée consécutive à une érythrodermie et il est inutile de discuter le diagnostic avec la mélanodermie des vagabonds, celle du paludisme ou de la maladie d'Addison.

Il devient un peu plus délicat, lorsqu'il s'agit de taches pigmentaires. Toutefois, il suffira d'y penser pour éliminer les taches consécutives à l'ecthyma, aux lésions de gale infectées, à certaines éruptions bulleuses, au zona enfin, et surtout à certaines pigmentations de nature syphilitique. En effet, à la suite de certaines syphilides sans traitement par l'arsénobenzol, peut se développer une pigmentation assez prononcée; on peut également voir après l'emploi des arsénobenzènes des pigmentations assez marquées au siège des syphilides antérieures, particulièrement de syphilides folliculaires; mais cela est relativement rare. Les noëvi pigmentaires, le pityriasis versicolor, l'urticaire pigmentaire ont des caractères propres suffisamment nets qui permettent d'éviter toute confusion.

B. — Est-ce une toxidermie arsénobenzénique ?

La coïncidence de l'apparition d'une éruption avec un traitement arsénobenzénique, impose le plus souvent le diagnostic. C'est une chose évidente lorsque le malade n'a été soumis qu'à ce seul médicament. Mais il faut toujours, sans oublier la possibilité d'éruptions d'origine autotoxique, s'enquérir de deux faits :

1° Le malade n'a-t-il pas subi un traitement mixte arséno-mercuriel ?

2° N'a-t-il pas pris, sous forme de cachets, de potions, de « dépuratifs », d'autres médicaments, et en particulier de l'antipyrine ou des iodures ?

1° Voyons d'abord la question du mercure.

Wechselmann a déjà mis en garde contre la tentation d'attribuer au Salvarsan toute éruption cutanée consécutive à un traitement mixte mercuriel et arsénobenzénique et il cite à l'appui de sa thèse un cas de Bernhard Fischer dans lequel apparut après un traitement mixte une éruption morbilliforme, d'abord rouge brique, puis violacée, accompagnée de desquamation et de fièvre persistante et qui eut une évolution fatale. Le Salvarsan fut mis en cause, mais à l'examen chimique du foie, on trouva une quantité bien plus élevée de mercure que de Salvarsan, ce qui serait plutôt en faveur de l'origine mercurielle de l'éruption.

Pour Wechselmann, les dermatites arsenicales généralisées seraient généralement pustuleuses, pemphigoides ou zostériformes, déterminant parfois des ulcérations; rarement, elles seraient papuleuses et urticariennes;

la mélanose arsenicale typique les accompagne. Les érythrodermies avec vésiculation, desquamation, fièvre persistante et souvent oligurie et albuminurie seraient des dermatites hydrargyriques et sur 60.000 injections de Salvarsan, cet auteur n'aurait jamais rencontré une éruption de ce type. Nous avons vu, en étudiant les érythrodermies exfoliantes combien cette affirmation est loin de la vérité; l'étude des cas publiés montre qu'elles peuvent parfaitement survenir au cours d'un traitement arsénobenzénique simple. C'est d'ailleurs l'avis de Neisser. D'après cet auteur, comme d'après Brandweiner, il est impossible d'après leurs caractères cliniques de différencier les éruptions mercurielles des éruptions arsénobenzéniques. Celles-ci sont loin d'être toujours typiques et l'on peut voir les mêmes manifestations cutanées avec le mercure qu'avec l'arsénobenzol. Avec le mercure, en effet, on peut avoir des érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes, ortiés, de la dermatite exfoliative, même de la mélanodermie, ce qui n'a rien d'extraordinaire, puisque les érythrodermies d'origines diverses peuvent donner des colorations plus ou moins marquées de la peau. Tel est le cas de l'observation rapportée par A. Berliner dans lequel une coloration brunâtre généralisée resta comme séquelle d'une éruption mercurielle grave d'aspect pemphigoïde.

Brauer remarque que les exanthèmes arsénobenzéniques ont le même aspect clinique, la même évolution, le même pronostic que les exanthèmes mercuriels; ils ne s'en distingueraient que par la phase de latence plus courte entre l'injection et le début de l'exanthème.

Ayant écarté la possibilité d'éruptions mercurielles, il faudra également envisager la possibilité d'intoxication par un médicament quelconque, chercher avec le plus grand soin si le malade n'a pas absorbé, peu de temps auparavant, des cachets ou des potions dont la substance active aurait pu déclencher l'éruption. Nous avons vu, par l'observation de Thibierge et Mercier, combien chez leur malade, une manifestation cutanée d'origine arsénobenzénique, a pu simuler de près la tache fixe érythémato-pigmentée de l'antipyrine.

Pour poser un diagnostic ferme dans les cas douteux, le seul moyen (moyen d'ailleurs parfois non sans dangers, quand il y a eu ou que l'on peut craindre une érythrodermie) serait de faire une nouvelle injection d'arsénobenzol : un processus réactionnel se produisant au niveau de l'éruption existante permet d'en affirmer la nature. Par contre, le résultat négatif d'une pareille épreuve ne permettrait pas de conclure, puisque, nous l'avons vu, nombre d'éruptions fugaces ne se reproduisent pas lorsqu'on continue le traitement.

PATHOGÉNIE *éruption*

La dilatation des capillaires cutanés, qui est la lésion essentielle des érythèmes arsénobenzéniques, comme de tout érythème, est sous la dépendance tant du système nerveux, qui agit par ses nerfs vaso-dilatateurs, que de l'état de la peau elle-même, soit qu'elle soit atteinte directement en temps qu'organe émonctorial irrité par un toxique, soit qu'elle réagisse diversement suivant le degré de résistance de ses différents éléments pour donner lieu aux diverses variétés d'éruptions : érythémateuses, papuleuses, urticariennes, vésiculeuses ou bulleuses, purpuriques ou œdémateuses.

Mais par quel mécanisme les arsénobenzènes vont-ils agir sur les systèmes circulatoire et nerveux, et sur la peau ? Etudier cette question, c'est en somme passer en revue la pathogénie des accidents des arsénobenzènes, en précisant ce qui est plus en rapport avec les accidents cutanés.

S'agit-il d'une intoxication ? Est-ce que le rôle prédominant doit être attribué à l'action toxique du médicament ou de certains éléments surajoutés accidentellement ?

Ou est-ce, au contraire, au terrain que doit être attribué le rôle prédominant, soit qu'une déchéance d'un ou de plusieurs organes essentiels donne sur eux plus de prise à un corps normalement peu toxique, soit que le sujet possède une constitution humorale naturelle ou acquise, temporaire ou permanente qui le rende apte à réagir de façon anormale ?

S'agit-il d'une infection, favorisée ou déclanchée par l'injection de l'arsénobenzol ?

S'agit-il, enfin, d'une réaction de Herxheimer ? Nous avons systématiquement éliminé au diagnostic, ce qui pouvait relever de ce mode d'action. Etudions seulement les trois autres.

I. Intoxication. — 1° L'intoxication par les arsénobenzènes en tant qu'arsénobenzènes semble peu soutenable. On sait en effet quelle est la faible toxicité de ces produits. Les expériences très précises qui ont été faites à diverses reprises ont montré que le lapin pouvait tolérer jusqu'à 0 gr. 08 par kilogramme de Salvarsan, 0 gr. 20 de Néosalvarsan, 0 gr. 13. à 0 gr. 16 de galyl ; et ce ne sont là que les cas les moins favorables ; dans certains cas, en effet, il supporte des doses beaucoup plus fortes. S'il est permis de conclure du lapin à l'homme, on voit quelles doses considérables on pourrait injecter sans inconvénient. Il ne semble donc pas qu'on puisse attribuer ces manifestations à des excès de doses, car l'on injecte toujours le médicament à des doses bien inférieures aux doses toxiques.

2° Peut-on les attribuer à une intoxication *par accu-*

mulation des doses ? Riebes a en effet remarqué que les injections répétées à courts intervalles, pouvaient retarder l'élimination du Salvarsan. Cette explication semble à elle seule insuffisante, car il faudrait des injections répétées bien nombreuses pour atteindre la dose toxique, ainsi que l'a montré Ehrlich.

Nous dirons donc avec Leredde que le Salvarsan n'est pas toxique aux doses thérapeutiques. Le Salvarsan ne devient toxique que dans certaines conditions, comme d'autres agents thérapeutiques d'usage quotidien.

3° C'est pourquoi certains auteurs ont voulu accuser *les produits de décomposition* des arsénobenzènes, soit l'arsenic ou ses composés minéraux qui sont, comme on le sait de toxicité relativement élevée, soit des composés organiques particuliers de très haute toxicité, se produisant par décomposition des arsénobenzènes, tels que l'oxymétamidophénylarsénoxyde qu'invoque Ehrlich. Cette opinion se soutient quand on songe à la grande instabilité de ces corps. La molécule de novarsénobenzol est particulièrement fragile; le contact prolongé de l'oxygène, une température dépassant 20°, une solution contenant plus de 4 p. 1.000 de NaCl suffisent à l'altérer. D'autre part, la fabrication peut en être défectueuse, ce qui expliquerait la nocivité de certaines séries. Mais outre ces altérations du médicament survenues soit au moment de sa fabrication, soit au moment de la préparation de la solution, il est logique de supposer qu'il puisse s'en produire dans l'organisme au cours des transformations qu'il y subit et que nous

ignorons totalement, en raison d'un état spécial, inconnu, mais probable des humeurs de l'individu qui réagit de cette façon anormale.

Parmi ces produits dérivés, doit-on incriminer l'arsenic lui-même, comme le voudraient Milian, Zieler, Brauer ? Il semble cependant que non, d'abord parce que, comme le fait remarquer Mouneyrat, l'arsenic est éliminé dans l'urine, sous forme, non d'arsenic minéral, mais d'arsenic aromatique; il n'abandonne donc point dans l'organisme le noyau benzénique, et d'autre part, parce que cliniquement les accidents arsénobenzéniques ne sont pas exactement superposables aux accidents toxiques arsenicaux.

4° Certains auteurs, comme Wechselmann, ont considéré comme dangereuse *l'association si fréquemment employée du mercure et des arsénobenzènes*. Le mercure en effet entraverait l'élimination des arsenicaux.

D'après les expériences de Greven, l'élimination du Salvarsan qui dure de 15 à 18 jours chez l'animal sain, se prolonge 20 à 25 jours chez un animal mercurialisé.

Enfin Wechselmann a été amené à conclure que la combinaison Salvarsan-mercure était dangereuse parce que le mercure provoque une néphrite tubulaire et quelquefois vasculaire, arrêtant ainsi l'élimination.

5° Enfin nombre d'auteurs ont voulu rejeter la responsabilité des accidents, non pas tant sur les arsénobenzènes que *sur des substances qui leur étaient adjointes, soit par des fautes de manipulation, soit par des erreurs de technique*. Nous envisagerons donc dans

ce groupe de causes disparates, deux ordres de faits :

Dans l'un, on invoque des causes provenant de la préparation des solutions, fautes de manipulation, causes chimiques.

Dans l'autre, on invoque des causes provenant du mode d'emploi du médicament, erreurs de technique, causes mécaniques.

a) *Causes chimiques* :

a) On a d'abord accusé la soude nécessaire à l'alcalinisation des solutions de Salvarsan, raison qui paraît insuffisante puisque les accidents cutanés se produisent également avec les autres arsénobenzènes.

b) Le chlorure de sodium du sérum physiologique a été, dans certains cas, rendu responsable. On a même démontré qu'il décomposait le Néosalvarsan, même à un taux relativement peu élevé.

c) Enfin l'eau distillée, a été également mise en cause, pour de multiples raisons d'ailleurs.

α) Tantôt cette toxicité de l'eau distillée pourrait être attribuée à des causes chimiques : papier filtré trop riche en sels de chaux et cédant une partie de ses éléments minéraux aux solutions qui le traversent (Emery) ; eaux distillées contenant des traces de substances minérales lorsqu'elles ont été préparées avec des appareils métalliques ou en verre tendre dont l'emploi prolongé détermine à la longue un certain degré de catalyse (Lacapère). Ces impuretés minérales agiraient comme des oxydases artificielles et pourraient entraîner la décomposition catalytique des arsénobenzènes, corps éminemment oxydables.

β) Tantôt elle pourrait être attribuée à des causes d'ordre biologique. Wechselsmann a montré l'importance du rôle des bactéries qu'elle pouvait contenir. Yakimoff et Kal Yakimova ont démontré expérimentalement l'action des corps bacillaires : lorsqu'à une quantité de Salvarsan bien supportée par une souris, on ajoute du *bacterium coli*, la toxicité du Salvarsan se trouve de ce fait doublée. Or, il est fort possible, ou bien que l'eau distillée ait été souillée au moment de son emploi, ou bien que trop ancienne, elle contienne des germes thermostabiles, originaires de spores qui auraient résisté à la stérilisation, puis se seraient ultérieurement développées.

b) *Causes mécaniques.* — L'excès de solvant, ou au contraire l'excès de concentration, la trop grande rapidité de l'injection qui peut, d'après Milian, faire varier la toxicité de l'arsénobenzol dans les proportions de 1 à 7, ne nous semblent pouvoir intervenir que d'une façon tout à fait accessoire dans la pathogénie des accidents cutanés.

Ainsi donc nous venons de voir que les arsénobenzènes, non toxiques par eux-mêmes, peuvent dans certains cas le devenir. Toutefois, cette action des produits de décomposition ou d'éléments accidentels ne nous semble pas suffisante; dans une même série de malades, injectés avec la même solution, certains individus font des éruptions; d'autres n'en font pas. C'est qu'il faut tenir compte d'un élément essentiel, le terrain; il existe pour ainsi dire, chez certains individus, une élévation du coefficient de toxicité, c'est l'intolérance.

II. *Intolérance*. — Les causes susceptibles de déterminer cette élévation du coefficient toxique sont multiples.

Tantôt cette intolérance est naturelle et permanente, de nature inconnue, due sans doute à un état humoral spécial de l'individu, c'est l'idiosyncrasie.

Tantôt elle est acquise et dans ce cas, cette hypersensibilité peut être permanente ou temporaire. Elle peut être alors consécutive à des causes variables et multiples.

Parfois il s'agit de lésions des organes d'élimination (reins, peau) ou des organes d'emmagasinement et de neutralisation (foie, rate, capsules surrénales). Par suite de l'insuffisance de ces organes, il existe au niveau de l'organe malade une véritable accumulation fonctionnelle, suivant l'expression de Lewin, et il se produit alors une « hypersensibilité acquise par accumulation », suivant l'expression des auteurs allemands.

Dans d'autres cas, l'intolérance doit être attribuée à un affaiblissement général de l'individu (diabète grave, tabès, paralysie générale). Enfin et bien souvent, on ne trouve aucune lésion organique apparente : on incrimine alors des tares latentes ou un état humoral particulier du patient.

Les altérations entraînant une diminution de la perméabilité rénale tiennent, pour Lacapère, la première place, même lorsqu'elles existent à un degré tout à fait minime et, de fait, les recherches de Jeanselme et Bon-gradud semblent plaider en faveur de cette théorie. Alors que 6 malades normaux ont éliminé presque entièrement leur arsenic du 3^e au 6^e jour, 2 autres ne

l'ont éliminé que par quantités très faibles et intermittentes. L'un deux fit un léger érythème papulo-squameux; l'autre qui, le 10^e jour, n'avait pas encore éliminé par l'urine des traces d'arsenic décelables par la méthode de Bougault, a présenté, dès le lendemain de la piqûre, un érythème généralisé et persistant avec signes généraux graves.

De même, Bar et Hudelo, étudiant en détail l'élimination du Néosalvarsan par les urines, l'ont vue en général se faire d'une façon massive et précoce et se terminer en 48 heures, mais parfois aussi ne marcher que d'une façon très lente et incomplète dans les cas où se sont produits les accidents.

Il est probable que ces troubles de l'élimination des arsénobenzènes sont déterminés, non pas par ces corps, mais par des lésions déjà existantes de l'organe, car il ne semble pas que les arsénobenzènes aient une action particulièrement nocive sur le rein. Il faut que cet organe soit déjà peu ou prou altéré au préalable.

C'est ainsi que nombre d'auteurs parmi lesquels nous citerons Schreiber, Duhot, Stühmer ont écrit que jamais le Salvarsan, ni le Néosalvarsan ne déterminaient d'albuminurie. Nicolas et Moutot vont même jusqu'à estimer que l'albuminurie n'est pas une contre-indication.

Le rôle de la peau a été invoqué par Goubeau qui a fait des expériences pour démontrer dans un cas d'érythrodermie grave l'importance du rôle éliminatoire de la peau et la nécessité de ne pas l'entraver par des pommades occlusives (pâte à l'oxyde de zinc).

L'importance du foie est beaucoup plus grande. Elle

a été invoquée dans un grand nombre de cas; Milian, Queyrat, Ravaut ont montré l'existence de lésions hépatiques dans certains cas d'érythrodermies arsénobenzéniques. Les recherches de Morel et Mouriquand ont mis en lumière que dans les cas graves consécutifs à des injections de 606, il y avait outre une élimination insuffisante, un hépatotropisme très marqué du médicament. On conçoit cette importance des lésions hépatiques quand on sait que le foie emmagasine une quantité non négligeable de l'arsénobenzène injecté (Riebes). Les lésions du foie agiraient tant par diminution de la fonction antitoxique que par déficience subite de la fonction d'emmagasinement dont il résulterait un rejet en masse brutal dans l'organisme du toxique accumulé.

Cependant on est loin de pouvoir trouver constamment une lésion hépatique, même dans les érythrodermies où elles ont été surtout décrites; le cas signalé par Louis Ramond (1), notre observation II le montrent nettement.

Enfin, il ne faut pas méconnaître le rôle des surrénales. Léon Bernard, Florand, ont montré quelle part l'insuffisance surrénale pouvait avoir dans les accidents salvarsaniques. Sergent a mis en valeur l'influence de la débilité surrénale. Queyrat a insisté sur la fréquence d'un certain degré d'insuffisance surrénale chez les syphilitiques secondaires dû à la présence précoce de tréponèmes dans les capsules. On peut donc prévoir de

(1) Louis Ramond. Discussion de la communication de Milian. *Soc. Méd. des hôp.*, Déc. 1919.

quelle importance dans la production d'éruptions érythémateuses peut être une lésion des surrénales au cours du traitement arséno-benzénique, lésion annihilant son pouvoir antitoxique et son pouvoir vaso-constricteur.

Parfois, l'examen complet du malade porteur d'une éruption cutanée ne décèle aucune tare viscérale, même la plus minime. On accuse alors un état humoral spécial.

Peut-être faudrait-il remarquer que les méthodes d'examen ordinaires sont encore insuffisantes. Comme le font observer Morel et Mouriquand, « les épreuves ordinaires d'étude des fonctions rénales sont peut-être insuffisantes pour juger du fonctionnement du rein vis-à-vis du Salvarsan. Le rein est un filtre électif comme l'enseigne l'histopathologie et comme le démontrent les travaux récents sur la physiopathologie des néphrites (Widal, Achard). Un rein éliminant normalement les matériaux organiques, ou les colorants n'éliminera peut-être pas à coup sûr l'arsenic. »

En résumé, on peut penser que dans la plupart des éruptions érythémateuses, à côté d'un rôle toxique relativement restreint, intervient surtout une intolérance du malade, intolérance relevant le plus souvent d'une altération viscérale ou humorale, temporaire dans le cas d'éruptions éphémères, durable dans le cas d'érythrodermie.

Tel n'est pas l'avis de Milian, qui, s'il voit dans les érythrodermies des éruptions toxiques, fait intervenir l'infection pour expliquer le mécanisme des érythèmes passagers.

III. *Infection*. — Le rôle de l'infection est évident dans les cas d'éruptions pustuleuses, de pyodermites, où le médicament n'agit que comme agent favorisant.

Peut-être en est-il de même de l'herpès et du zona. Ce dernier a été considéré également comme phénomène toxique, et aussi comme manifestation d'une réaction de Herxheimer au niveau des ganglions spinaux : on a insisté récemment sur la fréquence relative du zona au cours de la syphilis. Rien d'étonnant par conséquent à ce qu'un traitement actif par les arsénobenzènes donne un coup de fouet aux tréponèmes qui sommeillent dans les culs-de-sac des méninges rachidiennes à proximité des ganglions des nerfs périphériques.

Quant aux érythèmes éphémères, Milian invoque en faveur de leur nature infectieuse les raisons suivantes : début plus ou moins brusque et bruyant après une incubation de plusieurs jours, coexistence de signes généraux et d'un énanthème, évolution cyclique, reprise du traitement sans inconvénient lorsque les phénomènes morbides contemporains de l'éruption ont disparu. Milian ne va pas jusqu'à dire que les arsénobenzènes n'ont aucune part dans la genèse de ces accidents.

Il y aurait pour lui, « à la fois une dépendance et une interdépendance identiques à ce qui existe entre la stomatite mercurielle et le mercure ». Les arsénobenzènes qui ont un pouvoir bactéricide puissant contre le tréponème et les spirilles auraient au contraire un biotropisme marqué vis-à-vis d'autres microorganismes, vivant dans l'organisme à l'état de sommeil, ce que Verneuil appelait le microbisme latent. « C'est ainsi

qu'ils provoquent des poussées furoncleuses chez les sujets entachés de furonculose. De même, ils amènent des poussées de lichen plan, affection probablement microbienne, dont l'agent reste inconnu. »

Cette théorie ne nous semble pas encore suffisamment prouvée. Peut-être expliquerait-elle certains érythèmes passagers, mais non certaines formes, et en particulier certains érythèmes ortiés. L'incubation réduite à quelques heures ou même presque nulle, l'évolution se faisant souvent sans phénomènes généraux et tournant souvent court en quelques instants, la contagiosité nulle, la reproduction possible dans certains cas sous l'influence d'une nouvelle injection, enfin et surtout les faits de passage avec les érythrodermies qui montrent qu'il est presque impossible de faire cliniquement le départ entre les deux classes dans les cas limites, tout cela fait qu'il nous est bien difficile d'admettre pour chacune d'elles un mécanisme différent, et tellement dissemblable !

Rühemann insiste également sur l'importance des germes présents dans l'organisme à l'état latent, mais pour lui, ce microbisme latent agit en exagérant la toxicité du Salvarsan comme le faisaient les toxines microbiennes injectées simultanément avec du Salvarsan dans les expériences de Yakimoff.

Eruptions arsénobenzéniques et anaphylaxie. — On sait que depuis les travaux de Ch. Richet, l'idiosyncrasie a été démembrée, et qu'une partie des phénomènes qu'on lui attribuait auparavant, ont été groupés sous le nom d'anaphylaxie.

La ressemblance clinique entre certaines éruptions arsénobenzéniques et les accidents qui caractérisent les phénomènes anaphylactiques, n'a pas manqué de bonne heure de frapper les médecins.

Dans la conception première, on sait que l'anaphylaxie est un état prenant naissance par une seule injection d'un antigène albuminoïde, par lui-même entièrement inoffensif après un temps d'incubation précis de 10 à 14 jours ; cet état dure des mois, parfois des années et est mis en évidence, après le laps de temps nécessaire à l'incubation, par la réinjection du même antigène, même à quantité infinitésimale qui déclanche sur-le-champ les phénomènes bruyant du choc anaphylactique. Certains auteurs, à la suite de Brück, ont montré que quelques corps non albuminoïdes, tels que l'antipyrine, pouvaient déterminer des accidents anaphylactiques et ont même réussi à transmettre au cobaye l'anaphylaxie passive à l'antipyrine.

On ne pouvait manquer de donner la même explication aux éruptions salvarsaniques. Wechselmann, Iwaschenzow y voient des accidents « anaphylactoïdes ». Ravaut et Weissenbach ont également, pour un cas, fait le même rapprochement. Comme dans le choc anaphylactique on observait un début brusque, un tableau clinique impressionnant avec asthénie subite, dyspnée, vomissements, phénomènes circulatoires périphériques. Cependant, comme le faisaient remarquer ces auteurs, une différence capitale séparait les accidents salvarsaniques des accidents anaphylactiques : ces derniers sont déterminés par des substances albuminoïdes. Ravaut et

Weissénbach se demandent donc « si l'injection d'arsénobenzol n'a pas mis en circulation ou suscité la production de substances albuminoïdes qui paraissent nécessaires pour produire l'anaphylaxie ».

Nous avons déjà dit plus haut que l'on peut cependant créer un état anaphylactique avec d'autres substances que les albuminoïdes. Mais d'autres objections ont été faites.

Le fait que ces exanthèmes surviennent souvent après une seule injection, le fait que les phénomènes diminuent le plus souvent ou disparaissent complètement lors de réinjections successives, le fait que ces manifestations s'observent fréquemment quand on réitère les injections au cours des 8 à 10 premiers jours, tout cela ne cadre pas avec l'anaphylaxie, où, dans les 10 premiers jours existe, non pas un état anaphylactique, mais un état antianaphylactique. Wechselmann lui-même a rapporté qu'il avait observé surtout les phénomènes d'hypersensibilité en répétant les injections au cours des 8 à 10 premiers jours, alors qu'ils n'apparaissent pas lorsqu'on laissait entre les différentes injections un intervalle plus long de 2 à 4 semaines, ce qui est le contraire de l'anaphylaxie.

Lesné et Dreyfus, Auer n'ont jamais pu reproduire l'anaphylaxie au Salvarsan sur le cobaye. Par contre Swift y serait parvenu. D'autre part, Hoffmann n'a pu transmettre au cobaye l'anaphylaxie passive. Nous avons fait la même tentative à propos de la malade de notre observation IV sans obtenir de résultats probants.

Il semblerait donc que ces exanthèmes arsénobenzéniques ne soient pas dus à une substance circulant dans le sang et transmissible aux animaux. Il n'y aurait pas d'anaphylaxie au sens primitif que l'on donnait à ce mot.

Wechselmann a également comparé les érythèmes avec la maladie du sérum. D'après Arthus et von Pirquet, après une première injection d'un sérum, on peut observer 8 jours après environ, des accidents cutanés, urticaires, érythèmes dans 14 p. 100 des cas : ce sont les accidents sériques proprement dits. Après cette première injection survient une période d'incubation de 8 à 15 jours ; si on fait une réinjection pendant cette période, il n'y a aucune réaction. Si, au contraire, la réinjection est faite du 10^e au 15^e jour, apparaissent dans 50 p. 100 des cas de véritables accidents anaphylactiques, soit immédiatement, soit de 2 à 10 jours ; c'est surtout dans ce dernier cas qu'on observe de l'urticaire, des érythèmes, des œdèmes.

L'étude que nous avons faite des érythèmes et des érythrodermies nous montre que l'analogie entre ces éruptions et celles de la maladie du sérum est loin d'être absolue. En particulier, nous avons pu voir survenir des réactions alors que les réinjections étaient faites à des intervalles inférieurs à celui nécessaire à l'incubation.

Danysz, dans une série d'études sur les propriétés des arsénobenzènes et l'anaphylaxie, rattache à ce mécanisme, les érythèmes arsénobenzéniques.

Il est vrai qu'il conçoit l'anaphylaxie dans un sens

plus large qui tend d'ailleurs de plus en plus à être admis. Pour lui, c'est une sensibilité anormale de l'organisme à l'action d'une substance qui normalement n'est pas nocive, non seulement un albuminoïde ou un corps microbien banal, mais aussi un corps chimiquement défini, tel que l'antipyrine, l'iodoforme ou un arsénobenzène. Il considère d'ailleurs les arsénobenzènes comme ayant toutes les propriétés physiologiques des albumines, car ils se comporteraient comme des colloïdes et ne pourraient être éliminés qu'après avoir été transformés dans l'organisme en composés cristalloïdes non précipitables par les sels. Pour pouvoir être éliminés, ces corps seraient d'abord précipités; puis ces précipités seraient à leurs tours solubilisés et transformés en cristalloïdes éliminables. Les précipités se formeraient quand les arsénobenzènes se trouvent en présence de sels, surtout des phosphates alcalins ou magnésiens, ou bien des gaz du sang (CO_2). La solubilisation du précipité résulterait très probablement de la combinaison des arsénobenzènes avec certaines bases organiques existant dans le sang ou s'y formant et de leur sulfonation, ce qui aurait pour résultat de former ainsi des composés très stables, solubles dans les milieux neutres et qui ne précipitent pas par les sels. Quand il existe une trop grande quantité de corps précipitants, il y a, dès la première injection, des manifestations pathologiques qui disparaissent bientôt par solubilisation des précipités.

Dans la suite, lorsque des causes secondaires (préparation défectueuse des produits et des solutions injectées,

ou bien tare physiologique des sujets) ne viennent pas troubler la marche normale et régulière des réactions, les choses se passent comme si la quantité de produits précipitants contenus dans le plasma diminuait à chaque injection.

Dans d'autres cas, il ne se passe rien à la première injection, mais on voit survenir des manifestations pathologiques aux injections suivantes et tout se passe comme si la quantité de produits précipitants contenus dans le plasma augmentait à chaque injection.

La rapidité de l'apparition et le degré de gravité de ces manifestations dépendent de la dose du produit injecté et de la concentration.

Les différences des symptômes observés peuvent être expliquées par les différentes localisations des précipités et ces différences de localisation doivent être elles-mêmes déterminées par les différences dans la richesse du sang en certains sels (temporaire ou constante) dans la muqueuse intestinale, le rein, le poumon ou la peau.

La malade de notre observation IV, dont le tableau clinique pouvait faire penser à la possibilité de phénomènes anaphylactiques, nous a donné l'occasion de vérifier le pouvoir précipitant de son sérum.

Toutefois cela ne nous semble pas suffisant et avant d'adopter cette théorie, il faudrait qu'une étude complète clinique et expérimentale de plusieurs cas d'éruptions arsénobenzéniques soit venue la confirmer. Il resterait à montrer l'existence de troubles vasculo-sanguins suivant immédiatement l'injection et précédant les érythèmes,

troubles qui caractérisent la crise hémoclasique, dont l'existence peut d'ailleurs être très fugace. Il faudrait également montrer la transmission à l'animal de l'anaphylaxie passive ; or, toutes les recherches (ou presque toutes) faites jusqu'ici sont restées négatives.

De même, la recherche de réactions précipitantes dans le sérum de malades atteints de manifestations cutanées, si elle a été positive chez notre malade de l'observation IV, est restée négative dans les mains de Milian.

Enfin, ce qui est plus grave, les résultats expérimentaux *in vitro* sur lesquels était basée la théorie, ont été contestés récemment.

Après Jackson et Smith, Schamberg et Al dans leurs recherches ont montré que si les solutions acides de Salvarsan et peut-être aussi les solutions concentrées de Salvarsan monosodique pouvaient être précipitées dans le sang, il n'en était pas de même des solutions de Salvarsan disodique et de Néosalvarsan. D'autre part, le mécanisme invoqué par Danysz comme cause de précipitation, c'est-à-dire la précipitation par certains carbonates, phosphates et autres sels du sang, n'est pas vérifiée par les expériences ; parfois seulement avec le Salvarsan se fait un léger précipité qui se redissout par un excès de médicament. Le Néosalvarsan n'est jamais précipité, pas plus d'ailleurs par des sels inorganiques, que par des substances organiques ou le sérum sanguin.

Schamberg et Al en reviennent à l'hypothèse d'une impureté non identifiée pouvant se produire dans les arsénobenzènes et qu'ils appellent substance X afin de ne pas préjuger de sa nature.

Nous concluons donc en disant qu'il ne paraît pas encore démontré que les éruptions obéissent au mécanisme de l'anaphylaxie.

Bien qu'elle soit également séduisante, la théorie de l'infection, si elle peut être invoquée pour expliquer la genèse de pyodermites, ne nous semble pas s'imposer de façon aussi absolue pour expliquer le mécanisme des érythèmes éphémères.

Il nous semble préférable d'attribuer ces phénomènes, avant tout, à un état d'intolérance du sujet, de cause variable, conditionné soit par des lésions viscérales (surtout hépatiques et rénales), soit par des modifications humorales, se manifestant à l'occasion de l'introduction dans l'organisme d'un arsénobenzène ou mieux d'un produit de toxicité plus grande (produits de décomposition, séries toxiques, fautes de technique, doses répétées à court intervalle, etc.). Suivant que cet état d'intolérance est passager ou durable, on a un érythème éphémère ou une érythrodermie.



CONDUITE A TENIR. — TRAITEMENT

Peut-on prévoir l'apparition des éruptions, et en particulier de la variété la plus fréquente, les exanthèmes? La recherche de l'hypersensibilité cutanée comme symptôme d'une sursensibilité générale qui aurait réussi entre les mains de Wechselmann et d'Arning, ne donne que des déboires ainsi que l'ont montré Zieler, Brauer et Alt, l'érythème local au niveau de l'injection intradermique étant non pas signe de la sursensibilité de l'organisme, mais le résultat de l'action caustique locale de l'arsénobenzène. Sicard et Roger ont attiré l'attention sur un signe qui aurait pour eux toute la valeur d'un signal-symptôme, préluant à l'apparition des accidents toxiques cutanés et sollicitant la prudence dans la continuation du traitement : c'est le signe de la réaction cutanée à la teinture d'iode.

« Il suffit de tâter la susceptibilité en état d'équilibre toxique par un badigeon de teinture d'iode pour voir survenir, lorsqu'il y aura menace d'intoxication sérieuse, un état local de dermite vésicante.

« L'épreuve sera contrôlée quotidiennement ou plu-

sieurs fois par semaine. La dermite apparaît dès le lendemain de la réaction iodée à laquelle elle se superpose exactement, persiste longtemps après la suppression de la médication et reste comme témoin de la sensibilité cutanée créée par le toxique arsenical. Elle n'est pas due à une irritation banale, car elle ne se produit pas sous l'influence du simple frottement mécanique ou de la ventouse, ni de l'attouchement par d'autres substances rubéifiantes, telles que le cataplasme sinapisé, le xylol ou l'alcool. Peut-être faut-il invoquer pour expliquer l'apparition de cette dermite vésicante, une combinaison entre l'iode et l'arsenic cutané? »

Ce signe n'a pas encore subi l'épreuve d'une expérience assez prolongée pour que nous puissions juger de sa valeur.

Une fois l'éruption éclos, quelle conduite doit suivre le médecin en vue d'un traitement ultérieur?

Nous avons vu que l'herpès, le zona n'ont pas empêché la prolongation du traitement. On peut donc, dans ces cas, semble-t-il, poursuivre comme si de rien n'était.

Par contre, les éruptions purpuriques, les érythrodermies commandent l'arrêt immédiat et définitif de tout traitement arsénobenzénique.

Nous avons pu en effet nous rendre compte que la prolongation d'un traitement au cours de telles éruptions ne faisait que les aggraver.

La reprise d'un traitement ultérieur, même après un repos assez long (voir nos observations IV, V, VI) détermine une rechute souvent grave. Ces phénomènes d'intolérance se produisent non seulement si l'on utilise de

nouveau le même composé arsénobenzénique, mais même si l'on se sert d'un autre composé de la même série. Notre observation V est sur ce point assez démonstrative.

D'autres fois, l'arrêt absolu de toute cure arsenicale est imposé par des raisons esthétiques : c'est le cas des taches pigmentées.

La conduite à tenir en présence d'érythèmes éphémères est beaucoup plus difficile à définir. Nous avons vu que, dans la majorité des cas, ces éruptions ne se reproduisent pas, ou se reproduisent seulement d'une façon atténuée lorsqu'on continue le traitement. Dans certains cas cependant, elles peuvent être le point de départ d'une érythrodermie grave, d'autant plus grave que l'on a voulu prolonger la cure arsenicale. Nous croyons qu'il faut surtout craindre les éruptions survenant de façon tardive, à la suite d'injections répétées, de même que le prurit survenant dans les mêmes conditions. Il est alors nécessaire de suspendre la médication, d'attendre la disparition complète de tout symptôme. Comme à ce moment il a été, en général, injecté une dose assez forte de médicament, on peut arrêter le traitement en cours et attendre un certain temps, deux mois au moins, avant de commencer un nouveau traitement, ce que l'on fera de la manière la plus prudente, et progressivement, en commençant par une dose faible, étudiant avec soin les phénomènes consécutifs à chaque injection, prêt à interrompre définitivement la médication par les arsénobenzènes au moindre phénomène inquiétant.

Si, par contre, l'éruption est survenue de façon précoce, dès les premières injections, il sera prudent de laisser disparaître tous les phénomènes apparus, bien que dans certains cas, des réinjections faites avant la fin de l'éruption aient été bien supportées; après quoi, après un intervalle d'une semaine au moins, on recommencera une injection à dose plus faible. Si aucun phénomène ne se produit, ou s'il se produit une réaction d'intensité nettement inférieure, on pourra continuer la cure, progressivement. Si, au contraire, la réaction se reproduit aussi intense ou plus intense que la première, il faut craindre l'érythrodermie et supprimer les arsénobenzènes.

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas, avant de reprendre un nouveau traitement, il ne faudra pas négliger de revoir à fond son malade, car il ne faut pas oublier que l'état général, l'état des viscères (des reins, et surtout du foie) peuvent poser une contre-indication formelle.

Le traitement des éruptions fugaces n'offre rien de particulier.

Celui des érythrodermies, au contraire, ne laisse pas que d'embarrasser le médecin.

On ne peut attendre des topiques cutanés qu'une amélioration momentanée, un adoucissement du prurit; il faut éviter avec soin tout irritant et s'en tenir aux topiques doux : l'axonge, la crème à la vasolanoline, la pâte à l'ichtyol, et dans certains cas, les poudres inertes, nous ont paru les mieux supportées.

Il est utile, lorsqu'on s'est aperçu de l'état d'insuffisance plus ou moins accentué d'un ou plusieurs

viscères, d'agir en conséquence et d'éviter en particulier l'action néfaste d'un régime alimentaire toxique.

Ce qui nous a paru agir avec le plus d'énergie, ce sont les divers moyens agissant sur l'état humoral, sur le sang en particulier ; les émissions sanguines (saignées ou ventouses scarifiées), les purgations répétées, les diurétiques donnés *larga manu*, nous ont semblé avoir l'action la plus favorable.

L'hyposulfite de soude a été préconisée récemment par Ravaut à hautes doses (8 à 10 grammes par jour) en potions ou injections intraveineuses. Dans les quelques cas, où nous l'avons employé ou vu employer, ce médicament ne nous a pas semblé donner les résultats favorables que nous escomptions. Peut-être n'avons-nous pas continué ce traitement avec assez de persévérance.



CONCLUSIONS

1° Les arsénobenzènes peuvent donner lieu à toutes sortes de manifestations cutanées. Ces manifestations cutanées diffèrent des éruptions arsenicales proprement dites par la rareté des mélanoses et des kératoses, la plus grande fréquence des érythrodermies exfoliantes.

2° De ces éruptions, il faut surtout retenir deux classes d'intérêt pratique capital : les érythèmes passagers et les érythrodermies, les premiers en général bénins, avec la réserve qu'ils peuvent être le point de départ d'érythrodermies, les secondes d'évolution parfois mortelle, souvent longue, en tout cas de pronostic réservé.

3° La pathogénie de ces éruptions est encore obscure. Malgré les dehors séduisants qu'offrent les théories infectieuse et anaphylactique, il semble préférable de penser à une intolérance du sujet, favorisée dans certains cas par une toxicité spéciale du produit injecté.

4° Les érythrodermies et les purpuras commandent l'abstention définitive de tout traitement par un arsénobenzène, quel qu'il soit. En présence d'un érythème

passager, il faut se conduire avec prudence et suspendre le traitement, si malgré toutes les précautions, une prolongation du traitement reproduit, sans qu'ils aient une tendance nette à diminuer, les phénomènes déjà observés.



Vu : le Président,
JEANSELME

Vu : Le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Auer. — A note on Salvarsan and acute anaphylaxis. *Journ. exp. med.*, 1911, p. 497.
- Alt. — Das neueste Ehrlich-Hatapræparat gegen Syphilis. *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 561.
- Arning. — 2 cas d'érythèmes graves après Salvarsan. *Aertzl. Verein Hamburg. Sitz. von 11 Avril 1911.*
- Bartet. — Urticaire consécutive à des injections de novarsénobenzol. *Ann. de dermat.*, 1919, p. 471.
- Bab. — Ueber Salvarsan. *Deutsche Aertztezeitung*, 1911, fasc. 12 et 13.
- Bayly. — The dangers and complications of Salvarsan treatment. *Lancet*, 24 Mai 1913, p. 1443.
- Berliner. — Ueber schwere Formen von Merkurial exantheme. *Dermat. Zeitschr.*, 1901, p. 13.
- Bernard. — L'insuffisance surrénale et les intoxications par le Salvarsan. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1914, XXXVIII, 155.
- Bettmann. — Herpes zoster nach Salvarsaninjektion. *Deutsch. mediz. Woch.*, 1911, n° 1, p. 13-15.
- Bine. — Exfoliative dermatitis following neosalvarsan injections. *Boston M. and. S. J.*, 1916, p. 96.
- Paul Blum. — Syphilis non guérie par le 606 : folliculites staphylococciques et furonculose secondaire. *Ann. d. mal. vén.*, 1917, p. 748.

Brocq, Fernet et Françon. — Statistique des cas de syphilis traités par le Néosalvarsan. *Ann. de dermat.*, 1912, p. 375.

Brauer. — Zur Kenntniss der Salvarsandermatosen. *Dermat. Zeitschr.*, 1912, p. 800.

Brodfeld. — Medikamentöse chronische Arsenvergiftung bei einem Lueskranken. *Med. Klin.*, 1912, p. 2070.

G. Brouardel. — Etude sur l'arsenicisme. *Thèse Paris*, 1893.

Brandweiner. — Quecksilber oder Salvarsandermatitis. *Wiener klin. Woch.*, 1916, p. 296.

Bulliard. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de Néosalvarsan. *Ann. de dermat. et syph.*, 1913, p. 468.

Buschke. — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna nebst einigen Bemerkungen über 606. *Berl. klin. Woch.*, 1^{er} Janvier 1911, p. 6.

Darier et Libert. — A propos du Néosalvarsan. *Ann. de dermat.*, 1912, p. 382.

Danysz. — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Acad. des Sc.*, 1916, p. 246.

— Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter. *C. R. Acad. des Sc.*, 1916, p. 535.

— L'antiluargol. *C. R. Acad. des Sc.*, 26 Mars 1917.

— Les propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes, leur transformation dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1917, p. 114.

Degorce. — Dermite arsenicale généralisée consécutive à des injections de Salvarsan. *Bull. Soc. méd. chir. Indo-Chine*, 1913, p. 439.

Didry. — Dermite exfoliatrice généralisée consécutive à des injections de 606. *Ann. d. mal. vénér.*, 1916, p. 723.

Duhot. — *Revue belge d'urologie et de dermatologie*. Avril 1912.

Emery. — Du rôle pathogène des impuretés minérales de

l'eau distillée. *Annales de dermat. et syph.*, 1912, p. 277.

— Traitement abortif de la syphilis. Vigot. 1914.

Emery et Morin. — Arsénobenzènes et anaphylaxie. *Presse Médicale*, Janvier 1920, p. 81.

Ehrlich. — Pro und contra Salvarsan. *Wiener. med. Woch.*, 1911, n° 1.

Florand. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1914.

Fisischella. — Tossidermie consecutiva ad iniezioni di Salvarsan. *Riforma medica*, 1911, p. 569.

Fox et Trimble. — Eight month's experience with Salvarsan at the New York skin and cancer hospital. *J. of am. med. assoc.*, 1911, p. 1675.

Frühwald. — Ueber medikamentöse Spœtexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 2109.

Goubeau. — Accidents tardifs consécutifs à un traitement par le Néosalvarsan aggravés par des applications de pâte à l'oxyde de zinc. *Mort. Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1912, p. 549.

Goldbach. — Ueber Spœtreaktion bei Anwendung des Präparates 606. *Berl. klin. Woch.*, 1910, n° 50, p. 2280.

Goldenberg et Kaliski. — Personal experience with the use of Salvarsan in the treatment of syphilis. *The amer. journ. of med. Sc.*, 1911, p. 44 et 485.

Goldenberg et Chargin. — Dermatitis medicamentosa (arsphenamin) with pigmentation. *N. Y. Acad. of med.*, séance du 5 Mai 1919 relatée dans *J. of cut. diseases*, 1919, p. 621.

Goldfarb. — Zwei Fälle von Salvarsandermatitis. *Dermat. Zeitschr.*, 1918, p. 262.

Grön. — Melanodermie after Salvarsaninjektion. *Norsk. mag. f. Lægevidensk.* Kristiania, 1912, p. 543, cité par *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 986.

Guénot. — Contribution à l'étude de l'arsénobenzol 606. *Thèse Paris*, 1912.

- Hata. — On Salvarsan treatment in Japan. *Communic. au 17^e Congrès internat. de méd. de Londres*, 1913, série XIII, 2^e partie, p. 259.
- Havas. — Communication des cas traités avec le 606 d'Ehrlich. *Orvosi Hetilap.*, Budapest 1910, nos 35 et 36.
- Hoffmann. — Spätexantheme nach Salvarsan. *Deutsch. med. Woch.*, 1911, p. 2057.
- Heuck. — Ueber Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 2451.
- Hudelo, Monlaur et Bodineau. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan. *Bull. Soc. fr. derm. et syph.*, 1912, p. 278.
- Hudelo et Rabut. — Erythrodermie arsenicale avec œdème, consécutive à l'emploi de Sulfarsénol. *Bull. Soc. fr. derm. et syphilis*, Mai 1920.
- Hutchinson. — Salvarsan and arsenic cancer. *Brit. med. journ.*, 1911, 29 avril.
- Iwaschenzow. — Ueber anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 806.
- Jadassohn. — Unsere Erfahrungen mit 606. *Deutsche med. Woch.*, 1911, p. 2057.
- Jackson et Smith. — *J. Pharmacol. and. Exper. Therapy.*, 1918, p. 221.
- Jeanselme et Bongrand. — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de 606. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1910, p. 476.
- Kall. — Erfahrungen mit Neosalvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 1710.
- Kannengiesser. — Bisherige Ergebnisse unserer Salvarsanbehandlung. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 1225.
- Klingmüller. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 2148.
- Kren. — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Heilmittel, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 45.

- Lacapère. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. Masson 1918.
- M. Labbé et S. Langlois. — Purpura hémorragique aigu par intoxication arsenicale. *Soc. méd. hôp. Paris*, 31 juillet 1919, p. 786.
- Latham. — Exfoliative dermatitis due to arsphenamin. *J. of amer. med. Assoc.*, 1914, p. 608.
- Lau. — Dermatitis exfoliativa following administration of arsphenamin. *N. Y. Academy of medicine, session du 7 janvier 1919*, relatée dans *J. of cut. dis.*, 1919, p. 403.
- Ledermann. — *Zeitschr. für Dermatologie*, Bd. 18, p. 375.
- Leredde. — Les accidents du Néosalvarsan. Technique et dosage des injections. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1912, p. 428.
- Etude sur le diagnostic et le traitement de la syphilis. Stratégie et tactique, 1913.
- Les accidents du Salvarsan. Mécanisme et prophylaxie. *Journal des Praticiens*, 1914, p. 481.
- Leredde et Kuehnemann. — Les accidents du 606 et leurs causes. Statistique de 468 injections intraveineuses. *Bulletin Soc. franç. de dermat. et syph.*, 1911.
- Léonard. — Valeur comparée des injections de novarsénobenzol Billon par voie intraveineuse et par voie intramusculaire. *Lancet*, 30 août 1919.
- Lesné et Dreyfus. — Accidents dus au 606 et anaphylaxie. *C. R. Soc. de Biologie*, 1912, 17 février.
- Lévy. — Un cas de mort à la suite d'injections de Néosalvarsan. *Ann. des mal. vénér.*, 1912, p. 716.
- Levy-Bing et Durœux. — Les injections intra-veineuses d'arsénobenzol d'Ehrlich. *Ann. des mal. vénér.* 1911, p. 489.
- Lévy-Bing, Lehnoff-Wild et Gerbay. — Un nouveau composé arsenical, le sulfarsénol. *Ann. des mal. vénér.*, 1919, p. 520.
- Lier. — Ueber zwei Fälle hartnäckiger Urtikaria nach Salvarsaninjektionen. *Wiener med. Woch.*, 1912, n° 46.

- Meyer. — Arsenzoster nach intravenöser Salvarsaninjektion. *Mediz. Klin.*, 1911, p. 106.
- Milian. — Les intolérants du 606. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1912, p. 520.
- Arsénobenzol, érythèmes et rubéole. *Paris médical*, 1917, p. 135.
- L'érythème arsenical oedémateux desquamatif. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, Décembre 1909.
- Morel et Mouriquand. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au Salvarsan. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1912, p. 402.
- Mucha. — Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. *Wiener klin. Woch.*, 1911, p. 466.
- Nakano. — 2 cas d'exanthèmes salvarsaniques. *Annales japonaises de dermat. et urol.*; août 1914, p. 791.
- Neisser. — A propos de la confusion entre les exanthèmes hydrargyriques et salvarsaniques. *Münch med. Woch.*, Janv. 1916, p. 122.
- Nicolas et Moutot. — Trois ans d'arsénothérapie anti-syphilitique. *Ann. de dermat.* 1914, p. 391 et suiv.
- Nonell. — Brote multiple de herpes consecutivo á una inyeccion intravenosa de Salvarsan. *Actos dermosifilograficas*, 1911. III, n° 5 p. 469.
- Nussbaum. — Erythema scarlatiniforme nach Salvarsaninjektion. *Deutsch. med. Woch.*, 1918, p. 468.
- Oettinger. — Herpes zoster und Herpes zoster gangrenosus. *Dermat. zeitschr.*, 1914, p. 781.
- Pelon. — Deux cas d'érythrodermie exfoliante consécutifs à l'emploi de l'arsénobenzol. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, Mars 1920.
- L. Périn. — Contribution à l'étude de la médication arsenicale de la Syphilis. *Thèse Paris*, 1918.
- Pernet. — Case of double primary chancres of the lips and neosalvarsan erythema toxicum. *P. S. of L. Dermatological Section*, 16 Avril 1914, p. 177.

- Petges, Gratiot et Cottu. — Accidents dus au Néoarsénobenzol. *Journ. méd. Bordeaux*, 1918, p. 293.
- Philip. — Arsenkeratose nach Salvarsaninjektion. *Münch. med. Woch.*, 1915, p. 1248.
- Arsenkeratose oder Quecksilberexanthém? *Münch. med. Woch.*, 1916, p. 231.
- Queyrat. — Un an de pratique de l'arsénobenzol. *Bull. Soc. fr. dermat. et syph.*, 1912, p. 2.
- Salvarsan et Néosalvarsan. De quelques réactions du foie consécutives à leur injection. *Soc. méd. des hôp. de Paris* 1914, p. 299.
- *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 8 Mai 1919.
- Rasch. — Contribution à l'étude des dermatoses d'origine arsenicale. *Annales de dermat. et syph.*, 1893. Tome IV.
- Ravaut et Weissenbach. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu 4 injections d'arsénobenzol. *Gaz. des hôp.*, 1911, p. 255.
- Ravaut. — Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de 3 à 5 jours après la seconde injection de 606; leurs rapports avec l'anaphylaxie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, 1912, p. 365.
- L'importance des traitements internes en dermatologie. *Presse Médicale*, 28-1, 1920, p. 73.
- Al. Renault, Fournier et Guénot. — 550 cas de syphilis traités par un composé organique d'arsenic, de bromure d'argent et d'antimonyl. *C. R. Acad. des Sciences*, 1915, p. 685.
- Riebes. — Ueber die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus. *Arch. f. Dermat.*, 1914. Tome CXVIII, p. 757.
- Sambuc. — Accidents graves d'arsenicisme à la suite d'injection de Néosalvarsan. *Bull. de la Soc. méd. chir., de l'Indo-Chine*, 1913, p. 379.
- Schreiber. — *Soc. méd. de Magdebourg*, 30 Mars 1912.
- Ueber Neosalvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 905.

- Schamberg et Al. — Laboratory and clinical studies bearing on the causes of the reactions following intravenous injections of arsphenamin and neoarsphenamin. *Arch. f. Dermat. and Syphilology*. Mars 1920, p. 235.
- Schoenberger. — Die Behandlung der syphilis mit Salvarsan. *Med. Klin.*, 1913, n° 17.
- Sieskind. — Résultats de 375 cas de syphilis traités par la préparation d'Ehrlich Hata. *Berl. klin. Woch.*, 1911.
- Sergent. — La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux injections de Salvarsan. *Soc. méd. hôp., Paris*. 1914, XXXVII, p. 312.
- Serrano et Sainz de Aja. — Zona consecutivo al Salvarsan. *Actas dermo-sifilograficas*, 1911, p. 467.
- Sicard et Roger. — Intoxication arsénicale chronique après arsénobenzothérapie intensive. *Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris*, 22 Février 1918.
- Simon. — Ueber Nebenwirkungen des Neosalvarsans. *Munch. med. Woch.*, 1912, n° 43.
- Stühmer. — Klinike Erfahrungen mit Neosalvarsan. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 983.
- Stümpke et Bruckmann. — Zur toxischen Wirkung des Salvarsans. *Berl. klin. Woch.*, 1912, p. 303.
- Sutton. — OEdème localisé dans la région lombaire, consécutif à l'emploi du Salvarsan. *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 1911, p. 344.
- Swift. — Anaphylaxis to Salvarsan. *Journ. of amer. med. assoc.*, 5 Octobre 1912, p. 235.
- G. Thibierge. — Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées survenus à la suite de la 2^e injection d'une faible dose de Salvarsan. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, 1911, 24 Novembre.
- Thibierge et Mercier. — Taches érythémato-pigmentées à répétition « in situ », à la suite d'injection de novarsénobenzol. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1919, p. 93.
- Thomas et Moorhead. — Severe cutaneous eruptions follo-

- wing neosalvarsan. Report of 2 cases. *J. amer. med. assoc.*, 1914, p. 608.
- Tomasczewski. — Zusammenfassende Uebersicht der Salvarsanbehandlung der Syphilis. *Beifeht. zur mediz. Klinik.*, 1911, p. 12, cahier 1.
- Vignolo-Lutati. — Contributo allo studio delle reazioni consecutive alle iniezioni endovenose di Neosalvarsan (tossicodermia arsenicale pemphigoide). *Giorn. ital. d. mal. vener.*, 1913, XLVIII, p. 130.
- Vogel. — Ein Fall von starkem Juckreiz an Handtellern und Fusssohlen im Ausschluss an eine-Salvarsaninjektion. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 762.
- Voss. — Intoxication aiguë grave après Salvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1911, p. 2336.
- Watanabe et Fujitani. — *Annales japonaises de dermat. et urol.*, cité par *Dermat. Woch.*, 1912, p. 37.
- Wechselmann. — Ueber örtliche und allgemeine Ueberempfindlichkeit bei der Anwendung von dioxydiamidoarsenobenzol. *Berl. klin. Woch.*, 1910, p. 2134.
- Ueber die « anaphylactoïden Erscheinungen » bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 1174.
- Confusion entre les exanthèmes mercuriels et salvarsaniques. *Munch. med. Woch.*, 5 Octobre 1915.
- Werther. — Meine bisherigen Erfahrungen mit 606. *Munch. med. Woch.*, 1910, p. 2518.
- Wolff. — Contribution au traitement de la syphilis par le Néosalvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 1706.
- Yakimoff et Kal Yakimowa. — Rôle des microbes sur l'action du Salvarsan. *Russky Wratch.*, 1911, n° 4.
- Zieler. — Zur Frage der Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 1641.



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
Etiologie	11
Symptomatologie	19
Manifestations cutanées	19
I. — Eruptions érythémateuses et œdémateuses	21
A) Eruptions érythémateuses éphémères	23
B) Erythrodermies exfoliantes	35
C) OEdèmes	76
II. — Eruptions purpuriques	78
III. — Eruptions vésiculeuses et bulleuses	83
1 ^o Eruptions vésiculeuses	83
A) Herpès	84
B) Zona et éruptions zostériformes	86
2 ^o Eruptions bulleuses	93
IV. — Eruptions pustuleuses	95
V. — Pigmentations	95
VI. — Kératodermies	102
Arsénobenzènes et cancer arsenical	103
VII. — Prurit	104
VIII. — Action des arsénobenzènes sur les phanères	105
Manifestations au niveau des muqueuses	106
Comparaison avec les toxidermies arsenicales	108
Evolution et Pronostic	110
Diagnostic	111
Pathogénie	119
Conduite à tenir et Traitement	138
CONCLUSIONS	143

Coulommiers. — Imp. DESSAINT et C^{ie}.
